FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924 N°

THESE

POUR

Le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Robert GAMARD

Né le 5 Décembre 1896 à Paris.

Contribution à l'Étude

de

L'OUABAÏNE

Sa Posologie par la Voie Buccale

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1924

PERSONNEL DE LA FACULTE

LE DOYEN	M. ROGER.
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiene	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI.	CLERC.	LARDENNOIS.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	DEBRE.	LE LORIER.	RIBIERRE.
AUBERTIN.	I. de JONG.	LEMAITRE.	RICHET Fils.
BASSET.	DUVOIR.	LEMIERRE.	ROUVIERE.
BAUDOUIN.	ECALLE.	LEVY-SOLAL.	STROHL.
BINET.	FIESSINGER.	LHERMITTE.	TANON.
BLANCHETIERE.	FOIX.	LIAN.	TIFFENEAU.
BRANCA.	GARNIER.	MATHIEU.	VAUDESCAL.
BRULE.	HARVIER.	METZGER.	VERNE.
BUSQUET.	HEITZ-BOYER.	MOCQUOT.	WELTER.
CADENAT.	HOVELACQUE.	MONDOR.	VILLARET.
CHAMPY.	JOYEUX.	MOURE.	
CHIRAY.	LABBE (Henri).	MULON.	

AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.	M.
CAMUS.	GUENIOT.	ROUSSY.
GOUGEROT.	RETTERER.	

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	LERI.	RATHERY.
CHEVASSU.	LŒPER.	SCHWARTZ.
LAIGNEL-LAVASTINE.	OMBREDANNE.	TERRIEN.
LEREBOULLET.	PROUST.	

CHARGES DE COURS

MM.	MM.
MAUCLAIRE, agrégé.	N...
FREY.	LEDOUX-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Maitre
Monsieur le Professeur Carnot,
Qui a bien voulu présider cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
1914 - 1924

INTRODUCTION

Les seuls modes d'administration de l'ouabaïne auxquels on a recours actuellement en clinique sont la voie intraveineuse et la voie buccale. La voie intramusculaire est très douloureuse. Les injections sous-cutanées sont inutilisables pratiquement, car les solutions d'ouabaïne, quel que soit l'excipient employé, sont non seulement douloureuses, mais caustiques : c'est ainsi que les fausses routes, en cas d'injections intraveineuses mal faites, se compliquent souvent d'escarres longues à guérir. La voie rectale a été exceptionnellement employée en clinique : elle a servi surtout à des expériences physiologiques.

La voie intraveineuse, préconisée dès 1917 par M. le professeur Vaquez et Lutembacher, reste pour l'administration de l'ouabaïne une méthode de choix, dont la posologie paraît actuellement fixée.

Par la voie buccale, l'ouabaïne fut donnée en 1904 par Schedel comme médicament cardiaque aux doses de cinq milligrammes à deux centigrammes par jour. Or, nous trouvons, dans des ouvrages récents, les doses de un et deux milligrammes indiquées comme doses maxima par 24 heures. En pratique, ces quantités sont souvent insuffisantes, et les travaux de MM. Laubry, D. Routier, R. Giroux ont montré que la dose active en ingestion dépassait largement les limites récemment admises, et qu'il était nécessaire, pour obtenir un effet médicamenteux réel, d'administrer l'ouabaïne à des doses relativement élevées, et de ne pas trop fractionner les prises. C'est faute

de connaître exactement la posologie de l'ouabaïne par la voie buccale que de nombreux praticiens, n'obtenant pas les résultats qu'on leur annonçait, et répugnant à utiliser les injections intraveineuses (qu'il est d'ailleurs parfois impossible de pratiquer), se sont privés d'un médicament dont on a pu dire qu'il « représente la substance chimique la plus pure et la plus puissamment active de tous les corps appartenant au groupe de la digitale ». (Robinson).

Nous tenons particulièrement à remercier ici M. le docteur Laubry, médecin de l'hôpital Ambroise-Paré, qui nous a fait dans son service le meilleur accueil ; M. le docteur Routier, qui nous a aidé de ses conseils et de sa grande expérience ; enfin notre ami Louis Deglaude, qui a mis à notre service sa compétence en tout ce qui concerne l'ouabaïne et nous a fourni les préparations dont nous nous sommes servis à l'occasion de ce travail.

PHARMACOLOGIE DES STROPHANTUS ET DE LEURS PRINCIPES ACTIFS. L'OUABAINE

Les premières études pharmacologiques sur les strophantus ont été faites en 1865 par Pélikan, de Saint-Pétersbourg, et par Vulpian, sur un extrait hydroalcoolique obtenu avec des graines expédiées d'Afrique par Griffon du Bellay. Ces expériences furent continuées plus tard par Sharpey et Fraser, à qui l'on doit les premiers essais d'analyse immédiate : c'est en 1869 que Fraser, dans une communication à la Société Royale d'Edimbourg, fit connaître la strophantine qu'il avait isolée imparfaitement du Strophantus Kombe. Vinrent ensuite les travaux de Legros, de Paul Bert en 1870, de Polaillon et Carville qui, en 1872, extraient du Strophantus glabre la strophantine et l'inéine ; de Hardy et Gallois en 1877 ; d'Arnaud, de Thoms, etc... Tout récemment, M. le professeur Tiffeneau s'est livré à une étude très approfondie des strophantus et en particulier des glucosides strophantiques.

I. — Les Strophantus

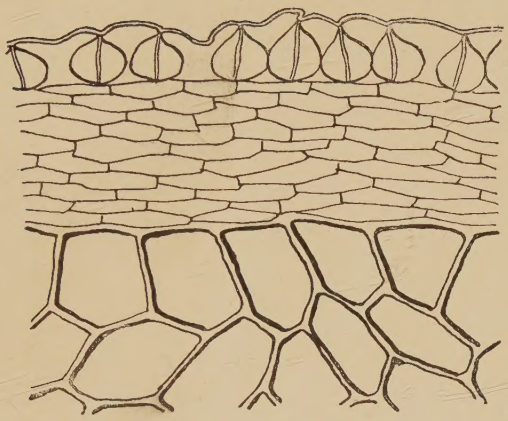
Le Strophantus (στρόφος, *corde nouée, et* ἄνθος, *fleur*), doit son nom à l'aspect de corde nouée que présentent les éléments annexes de sa couronne florale. C'est une plante de la famille des Apocynacées, décrite pour la première fois en 1802 par M. de Candolle. On en compte actuellement plus de quarante espèces, occupant toutes la

zone intertropicale. La matière médicale n'en retient que trois, localisées en Afrique : ce sont le S. hispidus, le S. Kombe et le S. gratus.

Ce sont des lianes à suc blanc, d'une longévité très grande, qui croissent dans les endroits humides en grimpant à une très grande hauteur après le tronc des gros arbres. Leur tige est creuse, cylindrique, de 5 à 15 centimètres de diamètre. Leur écorce est rugueuse, de couleur gris foncé. Les branches sont flexibles, velues lorsqu'elles sont jeunes, et couvertes de macules blanchâtres lorsqu'elles vieillissent. Leurs feuilles, généralement opposées, d'un vert foncé, affectent la forme d'un ovale allongé. Elles sont coriaces, glabres pour l'espèce gratus, velues pour les autres espèces. Les fleurs forment des cymes terminales. Elles sont formées d'un calice à cinq lobes distincts, souvent duvetées ; leur couleur varie suivant les espèces : les fleurs du S. gratus sont d'un blanc rosé, avec parfois des taches pourpres. Elles rappellent un peu la fleur de tabac. Les fruits constituent des gousses allongées en forme de fuseau, longues de 15 à 40 centimètres.

La graine, qui est la seule partie utilisée, est un fuseau jaune d'ocre, légèrement aplati, et portant à sa partie supérieure, au bout d'une mince hampe, une élégante aigrette qui, en raison de sa grande fragilité, n'existe généralement plus dans les droguiers. L'ensemble atteint de 10 à 12 centimètres de long. Ces graines sont légèrement velues, sauf celles du S. gratus qui sont glabres. Elles constituent la partie de la plante la plus riche en principes actifs. Viennent ensuite les fleurs, les feuilles et enfin la tige. Nous reproduisons un dessin de la graine de S. gratus emprunté à la remarquable thèse de M. V. Payrau, ainsi qu'une coupe histologique d'une graine de Strophantus gratus. Ces graines sont très dures et doivent subir une préparation spéciale lorsqu'on veut en obtenir des coupes microscopiques.

Le Strophantus Hispidus (Gabon, Sierra Leone, Niger), désigné également sous le nom d'Inée, Onaye, ou



Coupe d'une graine de *Strophantus gratus* (Grossissement 300 environ).

Graine de *S. gratus avec son aigrette.* (*Dessins originaux d'après la thèse de M. V. Payrau.*)

poison d'épreuve des Pahouins, est actuellement l'espèce officinale. Mais elle arrive rarement sur le marché d'Europe et n'a guère servi qu'à des recherches théoriques.

Le Strophantus Kombe (Afrique Orientale), est actuellement la seule espèce que l'on rencontre dans le commerce.

Le Strophantus Gratus (Cameroun, Gabon, Côte d'Ivoire), est le premier Strophantus qui ait été introduit en France, sous le nom de Strophantus Hispidus. C'est sous cette dénomination qu'il servit à Polaillon et à Carville pour leurs expériences physiologiques, puis à Hardy et Gallois qui en retirèrent une strophantine, identifiée en 1888 par Arnaud avec l'ouabaïne. C'est le S. Gratus qui est appelé à devenir prochainement l'espèce officinale. Malheureusement, il est assez difficile de s'en procurer, bien que la possession du Cameroun devenu colonie française nous en ait assuré d'abondantes ressources.

II. — Leurs principes actifs

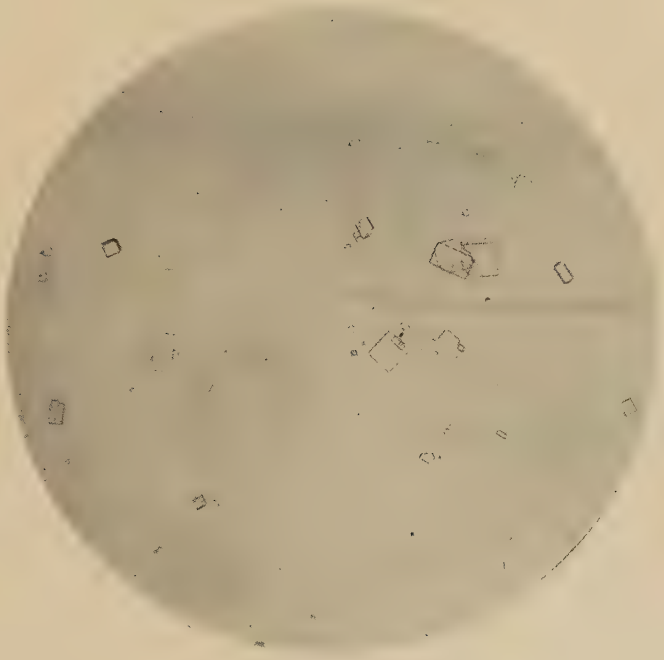
On abandonne de plus en plus les préparations effectuées à l'aide de graines épuisées préalablement par l'éther : teinture au 10e, extrait. Ce sont elles qui, par l'extrême variabilité de leur activité, ont le plus contribué à discréditer, dans l'esprit des médecins qui avaient essayé de s'en servir, le strophantus et ses préparations. On a donc tâché de se limiter le plus possible aux principes actifs ; la matière médicale n'en utilise que deux : la strophantine amorphe, difficile à purifier, du S. Kombe, et la strophantine cristallisée du S. gratus, l'ouabaïne. Nous ne ferons que citer pour mémoire le glucoside du S. Hispidus, officinal en France, et dont les caractères d'identité, tels qu'ils sont spécifiés au Codex, sont empruntés tantôt à la strophantine amorphe du S. Kombe, tantôt à l'ouabaïne cristallisée.

La strophantine amorphe se retire en très grandes quantités du S. Kombe, à l'aide duquel Fraser fit ses premières recherches sur les principes actifs des Strophantus en 1869. C'est la forme officielle aux Etats-Unis. Elle n'est pas très bien définie quant à ses caractères, et son emploi a provoqué de nombreux accidents, souvent mortels.

La strophantine cristallisée du S. Gratus a été préparée pour la première fois en 1877 par Hardy et Gallois, qui croyaient utiliser le S. Hispidus. Catillon, qui en continua l'étude, attira l'attention sur cette strophantine au point de vue thérapeutique. Arnaud, poursuivant l'étude chimique des Apocynacées, identifia cette strophantine cristallisée avec le glucoside qu'il avait extrait en 1882, avec le docteur T. de Rochebrune, de l'écorce d'Acocanthera Ouabaïo, dont la mission Revoil avait apporté des échantillons provenant de la Côte des Somalis. Aussi, depuis cette époque, et pour éviter toute confusion avec les diverses strophantines, a-t-on pris en France l'habitude de désigner sous le nom d'ouabaïne la strophantine cristallisée du Strophantus Gratus.

Actuellement la préparation de l'ouabaïne est assurée par diverses maisons qui, sous des noms divers, fournissent un produit identique. L'ouabaïne qui a servi à nos recherches cliniques a été préparée par M. Deglaude avec des graines de Strophantus Gratus rapportées du Cameroun.

L'identité des diverses ouabaïnes du commerce a été démontrée par M. le professeur Tiffeneau qui, étudiant des produits de provenance différente, a constaté leur identité physique, chimique et toxique. Et il conclut ainsi : « L'emploi thérapeutique de l'ouabaïne peut donc « être généralisé sans qu'on ait à craindre les inconvé- « nients résultant de la multiplicité et de la différence « d'action des produits d'origine diverse. Comme cela est « de règle pour tous les produits pharmaceutiques, l'oua- « baïne sera contrôlée par l'examen de ses caractères chi- « miques ainsi que par le dosage de son eau de cristallisa-



Cristaux d'Ouabaïne
Microphotographie originale d'une préparation de M. Deglaude.

« tion. Ce simple essai suffira le plus souvent pour donner « toute sécurité aux cliniciens ».

L'ouabaïne a pour formule chimique C 30 H 46 O 12. Elle se présente sous l'aspect de lames minces, rectangulaires, transparentes et nacrées. Chauffée à 185 degrés, elle brunit, prend l'état pâteux et laisse échapper des bulles de gaz. Elle fond entièremnet à 200°. Elle est soluble dans la proportion de 1 pour 150 dans l'eau à 8°, soluble dans la glycérine et l'alcool, insoluble dans l'éther et le chloroforme.

La solution aqueuse d'ouabaïne est remarquablement stable. Elle est incolore, transparente, neutre au tournesol. Elle possède une saveur amère peu marquée, et ne donne pas de mousse persistante par agitation. Elle dévie à gauche la lumière polarisée. En solution aqueuse diluée, elle ne précipite pas par le tanin. Sous l'influence des agents d'hydratation, par exemple d'un acide étendu à l'ébullition, elle se dédouble en donnant naissance à un sucre réducteur, le rhamnose. Une trace d'ouabaïne dans l'acide sulfurique concentré donne à froid une coloration rose ou brune, jamais verte. L'acide chlorhydrique concentré, additionné d'une pincée de résorcine, puis de quelques cristaux d'ouabaïne, vers 60 ou 70° ne donne aucune réaction colorée.

Nous reproduisons un tableau emprunté en partie à M. le professeur Tiffeneau, qui permet d'embrasser d'un seul coup d'œil les caractéristiques de l'ouabaïne cristallisée et des diverses strophantines.

	Ouabaïne cristallisée du S. Gratus.	K. Strophantine		H. Strophantine	
		Cristallisée	Amorphe	Cristallisée	Amorphe
Auteurs	Catillon 1887 Arnaud 1888 Thoms 1904 Deglaude 1922	Catillon 1887 Arnaud 1888 Thoms 1904 Heffter & Sachs 1912. Brauns & Closson 1914.	Heffter et Sachs 1912	Kohn et Kulisch 1898.	Catillon 1887 Arnaud Thoms Heffter et Sachs
Forme cristalline	Tables quadratiques	Aiguilles prismatiques souvent groupées en étoiles	amorphe	microcristalline	amorphe
Réaction au tournesol	neutre	neutre	acide		acide
Coloration avec SO^4H^2	rose rouge	verte instantanée	verte instantanée	rouge puis verte	verte non instantanée
Point de fusion du produit anhydre	185° (Arnaud) 187°-188° (Thoms) 185° (Deglaude)	165 (Arnaud) 177°-181° (H. et S.) 178°-179° (B. et C.)	170 (H. et S.)	179°	Ramollissement vers 160° Fusion au-dessus de 190°
Solubilité dans l'eau %	8° : 0,66 (A) 18° : 2,50 (A)	18° : 2,32 (A)			
Pouvoir rotatoire en solution aqueuse	Lévogyre	Dextrogyre	Dextrogyre	Inactive ou faiblement lévogyre	Dextrogyre

TOXICITE DE L'OUABAINE SUIVANT LES DIVERS MODES D'ADMINISTRATION

Depuis une vingtaine d'années que l'on étudie la toxicité de l'ouabaïne au point de vue physiologique, le plus grand nombre des travaux ont été effectués en utilisant la voie intraveineuse, et les résultats concordaient assez peu entre eux. M. le professeur Tiffeneau a repris cette étude avec la plus grande précision. Il opérait sur des chiens anesthésiés au chloralose, et dont il entretenait artificiellement la respiration : ainsi se trouvait éliminée cette action toxique de l'ouabaïne sur le bulbe, mise en évidence par Gley dès 1887. Ce procédé permettait en outre de maintenir ouvert le thorax de l'animal en expérience, et de surveiller continuellement l'état du cœur dont les battements pouvaient être enregistrés par la méthode graphique. Ces expériences ont montré que l'intoxication aiguë présentait trois phases :

1° Une première phase de ralentissement du cœur par excitation du pneumogastrique : cette phase ne se produisait plus après la double vagotomie.

2° Venait ensuite une phase d'accélération, pendant laquelle le cœur retrouvait, puis dépassait son rythme normal ;

3° Enfin une phase de fibrillation auriculaire, suivie bientôt de la mort du cœur en diastole très marquée.

Ces expériences ont fixé à 1/4 et 15 centièmes de milligramme la dose mortelle pour un kilogramme de chien. Elles montraient également que l'ouabaïne est beaucoup moins toxique que les autres strophantines.

Peu d'auteurs ont étudié la toxicité de l'ouabaïne administrée par la voie buccale ou par la voie sous-cutanée. En 1922, Dimitracoff, dans le laboratoire de M. le professeur Tiffeneau, a repris l'étude de la toxicité de l'ouabaïne administrée par la voie buccale. Ses expériences, qui présentent le plus grand intérêt, ont mis en lumière les points suivants :

1° L'ouabaïne en ingestion est active, et ses effets sont exactement superposables à ceux que l'on obtient avec les injections intraveineuses. Ils se produisent seulement avec un retard variable suivant les doses ;

2° La dose mortelle pour l'animal est plus de vingt fois plus forte par la voie buccale que par la voie intraveineuse ;

3° Grâce aux effets émético-cathartiques de l'ouabaïne ingérée à haute dose, un animal non chloralosé peut survivre à l'administration d'une dose mortelle par la voie buccale.

L'action éméto-cathartique de l'ouabaïne a été particulièrement étudiée ces dernières années en Amérique. Nous trouvons dans un ouvrage récent de G. Canby Robinson, « The therapeutic use of Digitalis », le résumé de ces travaux, auxquels sont attachés les noms de Hatcher, Eggleston, Weiss et Thumas.

Les travaux de ces physiologistes ont porté sur un grand nombre de cardiotoniques, et en particulier l'ouabaïne. En opérant sur des chiens à qui ils avaient enlevé l'estomac et l'intestin, et à qui ils injectaient par voie intraveineuse une solution d'ouabaïne, ils constataient que des efforts de vomissement se produisaient. On ne pouvait mettre en cause l'irritation gastrique ; on attribua donc l'action émétisante à une excitation des centres nerveux de la moelle allongée.

Des expériences encore plus précises ont montré par la suite qu'il ne s'agissait pas exactement d'une action directe sur les centres nerveux, car le vomissement se produisait seulement quand l'innervation cardiaque était intacte. On arriva finalement à cette conception que les

vomissements causés par les toniques cardiaques constituent un phénomène réflexe dû à l'irritation du cœur ou de son système nerveux. Réflexe heureux d'ailleurs, qui permet, lorsqu'une dose toxique a été administrée par la bouche, d'éliminer une partie du médicament avec les vomissements.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'OUABAINE

La première action physiologique connue des produits strophantiques, celle qui attira sur eux l'attention des physiologistes et des pharmacologues, fut leur action toxique et leur utilisation comme poison de flèches, sous le nom d'inée chez les Pahouins, d'onaye chez les Gabonais, de kombe sur les rives du Zambèze.

Pour préparer ce poison, les indigènes écrasaient sur une pierre plate les graines de strophantus débarrassées de leur aigrette. Ils ajoutaient à la pâte obtenue de l'eau ou du suc de feuilles, et malaxaient le tout jusqu'à ce qu'ils aient obtenu une espèce de crême dans laquelle on trempait les pointes des flèches. Les effets de ce poison, au dire des voyageurs, étaient très rapides. Une seule piqûre tuait un petit oiseau. Le gibier touché par une flèche empoisonnée tombait à moins de cent mètres, et l'on pouvait consommer la chair après avoir enlevé la partie atteinte.

Lorsqu'un noir voulait se défaire de son ennemi, il plantait dans le sol devant la case de celui-ci, de petites brindilles de bois aiguisées et enduites de poison. La victime piquée au pied en sortant de sa case ne tardait pas à expirer dans une sorte de torpeur paralytique. L'utilisation comme poison d'épreuve paraît moins certaine.

Ce fut un extrait aqueux de bois d'ouabaïo qui servit pour la première étude physiologique des produits strophantiques, faite en 1887 par Langlois et de Varigny. Leurs essais montrèrent que cet extrait avait une action sur le cœur, et, à faible dose injectée lentement, une action sur la respiration.

En 1888, Gley et Rondeau étudient l'ouabaïne extraite de l'Acocanthera Ouabaïo. Ces recherches ont été depuis

précisées et complétées par Richaud, Baraige, Tiffeneau, Dimitracoff, P. N. Deschamps en France, et par de nombreux travaux à l'étranger, surtout en Amérique. Elles ont montré que, des différents modes d'administration, c'était la voie intraveineuse qui se montrait la plus active, la plus rapide et aussi la plus dangereuse. Dans ces conditions, en effet, l'action toxique est très proche de l'action physiologique et se manifeste brutalement. Par la voie porte, il faut, pour obtenir en 15 ou 20 minutes les mêmes effets que ceux que l'on obtient instantanément avec les injections intraveineuses, injecter une dose double. Par la voie gastro-intestinale, l'absorption est lente, mais tout aussi nette : l'action de l'ouabaïne ne se manifeste que 1 heure 1/2 à 2 heures après l'ingestion, et les doses à employer sont environ 20 fois la dose intraveineuse.

Les effets physiologiques de l'ouabaïne sont donc les mêmes, quelle que soit la voie d'introduction. Ils se manifestent par une action sur le cœur et tous les muscles en général, sur la respiration, sur le rein, et sur les glandes salivaires.

L'action sur le cœur est la plus importante. Elle se manifeste en trois périodes :

1° Période tonique : les contractions cardiaques augmentent d'amplitude ; le rythme se ralentit tout en restant régulier ; le volume du cœur se réduit légèrement.

2° Puis débute l'action toxique : elle se manifeste par l'hyperexcitabilité, l'accélération du rythme, la production d'extrasystoles ventriculaires, parfois par un rythme bigéminé.

3° A la période d'état de la phase toxique, on constate de la fibrillation d'abord auriculaire, puis ventriculaire, et enfin l'arrêt du cœur en diastole.

Il est intéressant de noter que l'ouabaïne arrête en systole le cœur des animaux à sang-froid, en diastole le cœur des animaux à sang chaud. « On constate, écrit M. le Professeur Pouchet à propos de la strophantine, la « même contradiction apparente dans l'arrêt du cœur, « chez les animaux à sang froid et chez les animaux à

« sang chaud, que celle déjà signalée à propos de la digi-« taline ». (1)

Il semble, si l'on cherche à se représenter le mécanisme intime de l'action de l'ouabaïne sur le myocarde, que ce médicament se fixe sur lui en quelque sorte par adsorption. M. Tiffeneau admet en outre une action sur le pneumogastrique, expliquant la bradycardie du début et, en grande partie, les troubles de l'excitabilité.

L'action sur le cœur ne résume pas toute la physiologie de l'ouabaïne : en fait, elle se porte sur tous les muscles, et les travaux de Lapicque ont apporté une remarquable clarté sur ce point délicat de physiologie. En expérimentant sur le gastrocnémien et sur le cœur de la grenouille, puis sur le muscle du pied de l'escargot, il a montré que la strophantine était un poison musculaire qui produit sur les muscles en général une augmentation de chronaxie. (Rappelons en passant que la chronaxie telle que l'a définie M. Lapicque est en somme l'expression numérique de l'excitabilité.) L'activité de la strophantine sur un muscle donné est fonction de la chronaxie de ce muscle, et est d'autant plus intense que cette chronaxie est plus élevée. C'est une action comparable à celle de l'atropine et inverse de celle du curare. Sur le cœur, conformément à cette loi, le faisceau de His est modifié davantage que les cavités.

L'action de l'ouabaïne sur les muscles se porte aussi, quoiqu'à à une faible degré, sur la tunique vasculaire. En effet, la tension sanguine, élevée pendant la période d'accélération, tombe à zéro quelque temps seulement après l'arrêt du cœur, ce qui peut s'expliquer par l'action de l'ouabaïne sur la musculature des vaisseaux ; mais aux doses faibles et suffisamment diluées, l'ouabaïne n'exerce aucune action élective sur la tunique vasculaire. Elle n'a donc pas l'inconvénient de la digitale vaso-constrictive, qui augmente à la fois le travail du myocarde et la résistance au-devant de ce travail. C'est ce que M. le profes-

(1) Pouchet. Précis de Pharmacologie, p. 393.

seur Richaud a exprimé dans une formule concise : « Plus « cardiotonique que la digitaline, la strophantine est « moins angiotonique que cette dernière substance ».

L'action sur le bulbe a été mise en évidence par Gley. Elle se manifeste par l'accélération respiratoire, suivie par un ralentissement qui s'exagère progressivement. La pause expiratoire devient de plus en plus longue, et l'on aboutit à l'arrêt de la respiration.

Baraige, qui a étudié particulièrement aussi l'action de l'ouabaïne sur la respiration, a montré que cette action était constante et proportionnelle à la dose injectée. Il a attiré l'attention sur la possibilité de la mort subite par arrêt respiratoire, lorsqu'on injecte par la voie veineuse une dose trop élevée, ou qu'on injecte trop brusquement une dose habituellement bien supportée.

C'est également lui qui a déterminé l'action exercée par l'ouabaïne sur l'élimination urinaire. « Nos expé- « riences chez le lapin et nos observations chez les mala- « des nous ont montré que l'ouabaïne amène une diurèse « nette et importante, avec augmentation de l'urée et sur- « tout des chlorures et des phosphates, sans produire au- « cune irritation rénale ».

Nous avons vu que l'ouabaïne était assimilée par la muqueuse stomacale. Elle est assimilée également par la voie rectale.

M. le professeur Richaud a montré l'action sécrétoire qu'exerçait l'ouabaïne sur les glandes salivaires.

On a essayé d'utiliser l'ouabaïne en ophtalmologie pour obtenir l'analgésie de la cornée. « Elle est analgé- « siante par action locale, mais extrêmement irritante » (Pouchet). Ses solutions en injections sous-cutanées sont extrêmement douloureuses, et exercent une action véritablement caustique.

ACTION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'OUABAINE

I. — Action sur le cœur

L'ouabaïne, d'après les données physiologiques, se présente comme un tonique cardiaque. Mais seule la clinique, qui a dissocié dans l'ancienne asystolie les diverses formes de l'insuffisance du cœur, pouvait préciser l'action du médicament sur les différentes propriétés du myocarde et sur l'appareil nerveux intrinsèque du cœur. Evidemment, l'ouabaïne et la digitale agissent dans le même sens sur les propriétés fondamentales du cœur. On faisait classiquement entre elles une différence dans la rapidité d'action, dûe exclusivement aux différentes voies habituelles d'introduction, l'ouabaïne étant administrée par voie veineuse, la digitale par la bouche. En réalité, la grande différence est la suivante : la digitale a une forte action sur la conductibilité et n'exerce qu'une action moyenne sur la contractilité et l'excitabilité. L'ouabaïne exerce une action prépondérante sur la contractilité et la tonicité, et une action secondaire faible sur la conductibilité et l'excitabilité. Les physiologistes ont peu insisté sur l'action de l'ouabaïne sur le tonus du myocarde. Elle a pourtant en clinique une importance considérable, car c'est le trouble de la tonicité qui joue le plus grand rôle dans ces dilatations aiguës du cœur, ainsi que dans ces dilatations chroniques sur lesquelles l'action « dissociée » de la digitaline était plutôt nuisible. (P. Merklen.) Peut-être l'excitation du pneumogastrique par l'ouabaïne exerce-t-elle une influence favorable sur le tonus cardiaque. En tout cas, cette action excitatrice sur le système frénateur extra-cardiaque, mise en évidence par les expériences de M. le profes-

seur Tiffeneau que nous avons rapportées plus haut, pourra être mise en œuvre dans le traitement de la tachycardie.

En somme, l'ouabaïne agit principalement sur la contractilité et la tonicité myocardiques.

II. — Action sur la pression artérielle

Le traitement par l'ouabaïne relève généralement la pression artérielle : on le constate particulièrement dans les cas de distension aiguë du ventricule gauche qui s'accompagnent d'une baisse subite de pression. En rendant au myocarde sa tonicité, on relève la pression artérielle. Le même phénomène s'observe dans les insuffisances progressives, où le myocarde déficient retrouve sa tonicité sous l'influence du traitement. Dimitracoff a publié dans sa thèse une observation de M. le docteur Magniel, où l'ouabaïne en ingestion améliora l'état mental d'un vieillard qui présentait un délire onirique dû probablement à des phénomènes d'ischémie bulbaire.

III. — Action diurétique

L'action diurétique est aussi nette lorsqu'on administre le médicament par la voie buccale que par la voie veineuse. Elle se manifeste parfois au bout d'un ou deux jours, mais souvent aussi plus tardivement même si la dose a été suffisante. On aura intérêt à renforcer l'action de l'ouabaïne par une cure de théobromine. L'action diurétique de l'ouabaïne paraît double : en renforçant le tonus cardiaque, l'ouabaïne facilite la circulation générale et les échanges : c'est le facteur mécanique, comparable en tout point à l'action de la digitale. D'autre part, il est possible qu'il y ait également une action directe sur l'épithélium rénal, mais l'ouabaïne ne paraît pas irritante

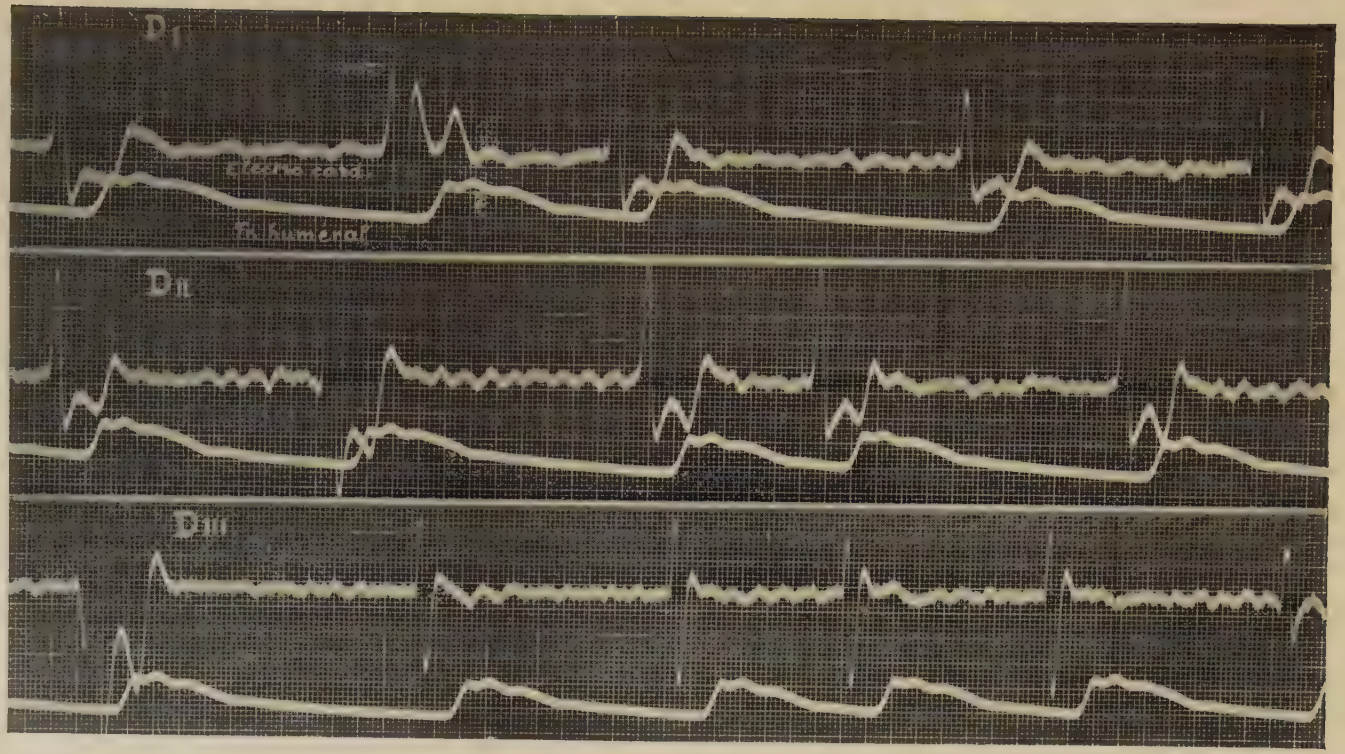
pour le rein. L'abondance de la diurèse est en rapport avec les œdèmes. Rappelons que les observations de Baraige sur l'action favorable de l'ouabaïne sur l'excrétion de l'urée, des chlorures et des phosphates, ont été cliniquement vérifiées par lui.

IV. — Action sur la respiration

En clinique, l'action sur la respiration est principalement celle qu'on observe sur les dyspnées et sur la stase pulmonaire : le cœur, renforcé par le tonique, force les barrages. C'est ainsi que s'expliquent l'amélioration de la dyspnée et de l'essoufflement, la diminution de la toux, et même la guérison en cas de bronchites chroniques.

V. — Accumulation et intolérance

Les recherches physiologiques ont donné peu de renseignements sur l'accumulation de l'ouabaïne sur le myocarde. Les classiques admettaient qu'avec les préparations de strophantus on n'observait ni accumulation ni intolérance. Dimitracoff affirme le contraire en ce qui concerne l'ouabaïne, sans en donner de preuves bien nettes. En réalité, il semble qu'il faut tenir compte des susceptibilités particulières : nous publions des observations de malades qui ont reçu par voie intraveineuse 1/4 de milligramme d'ouabaïne par jour pendant dix et quinze jours, sans en ressentir d'inconvénient. De même, une de nos malades a pris par la voie buccale quatre milligrammes d'ouabaïne pendant six jours de suite. Par contre, d'autres se plaignent que la dose d'un milligramme par jour leur donne une sensation douloureuse d'éréthisme cardiaque, purement subjective d'ailleurs. Les cas de mort par suite d'injections intraveineuses sont extrêmement rares. Ils ont été bien étudiés dans la thèse de Dimitracoff. Nous n'en connaissons pas qui aient suivi l'adminis-



Electrocardiogramme d'un malade à qui l'on avait administré par voie veineuse, pendant trois jours de suite, 3/4 de milligramme d'ouabaïne en une seule injection chaque fois.

tration des doses préconisées ici. Nous avons pu observer un cas d'intoxication chez un malade en état d'insuffisance cardiaque avec arythmie complète, à qui il avait été injecté, par suite d'une erreur de posologie, 3/4 de milligramme en une seule fois, tous les jours, pendant trois jours de suite. Ce malade présenta d'abord de l'anorexie, puis de violentes nausées et des vomissements très douloureux, des diarrhées, des maux de tête, et, du côté du cœur, un ralentissement assez marqué du pouls, qui passa de 80 à 54 pulsations par minute, et des extrasystoles ventriculaires. Tout rentra dans l'ordre dès qu'on eut cessé la médication. Notons que l'on n'observe jamais de pareils symptômes lorsqu'au cours d'un traitement on injecte en vingt-quatre heures 3/4 de milligramme d'ouabaïne divisés en trois injections d'un quart de milligramme chacune : ce qui permet de penser que le médicament s'élimine très vite.

G. Canby Robinson a décrit avec soin les phénomènes d'intolérance qu'il observait chez des malades à qui on administrait à haute dose par la voie buccale, dans un but thérapeutique, divers toniques cardiaques, entre autres de l'ouabaïne. « La nausée que ces médicaments provoquent « est particulièrement fatigante pour le malade ; elle « cesse, puis reparaît aussi violente qu'auparavant, et cela « pendant trois ou quatre jours, à des intervalles plus ou « moins éloignés. Les vomissements devront être évités « autant que possible, surtout lorsqu'il s'agit de malades « présentant de graves lésions cardiaques. Aussi y aura-t-il « intérêt à dépister dès le début les symptômes d'intoxi- « cation. Pratt a observé comme signe précoce une ano- « rexie qui dure un jour ou deux. Il faut alors interrom- « pre la médication, car la limite physiologique est at- « teinte, et les nausées et vomissements ne tarderont pas « à se produire si l'on continue. Il arrive même qu'en « supprimant le médicament dès le début de l'anorexie, « l'action toxique continue à évoluer, et qu'on voie appa- « raître les nausées et les vomissements qui, dans ces con- « ditions, durent généralement peu. Si l'on donne le mé-

« dicament jusqu'à apparition des nausées, et qu'on cesse « alors seulement de l'administrer, ces troubles peuvent « durer deux ou trois jours, et même une semaine avec « des rémissions. »

« Dans quelques cas, il a été nécessaire, pour obtenir « une action tonique cardiaque, d'atteindre la dose nau- « séeuse. Dans ces cas, le plus souvent l'apparition des « phénomènes cardiaques cherchés précède immédiate- « ment les symptômes gastriques... »

« Certains malades à estomac particulièrement délicat « vomissent le médicament aussitôt après son ingestion : « il ne s'agit pas là de symptômes toxiques, et l'on devra « persévérer dans l'administration du médicament qui, « en améliorant l'état de la circulation, pourra, dans cer- « tains cas, améliorer par la même occasion l'état de l'es- « tomac. »

De tels phénomènes ne se sont jamais rencontrés avec les doses d'ouabaïne que nous préconisons ici.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE DE L'OUABAINE, EN PARTICULIER PAR LA VOIE BUCCALE

C'est à la suite des travaux de Fraser, de Varigny et Langlois sur l'Acocanthera Ouabaïo, que Peray Wild en Angleterre songea à utiliser l'action de cette drogue sur le rythme respiratoire, dans l'asthme et la coqueluche. William Gemmel prescrivit sous forme de potion l'extrait aqueux d'ouabaïo dans 29 cas de coqueluche qu'il publia, se déclarant satisfait des résultats obtenus.

Puis on introduisit le strophantus et les strophantines en thérapeutique cardiaque. Après les travaux de Schedel, l'ouabaïne préparée industriellement par Merck suivant le procédé de Thoms, fut, sous le nom de « G. Strophantin », préconisée comme cardiotonique aux doses de 5 milligrammes à 2 centigrammes par jour, pris par la voie buccale.

Mais jusqu'en 1917 la médication strophantique resta dans l'imprécision : la variété des glucosides strophantiques mis à la disposition des médecins, la diversité du vocabulaire, l'inégalité des résultats, et de nombreux accidents parfois mortels jetaient le discrédit sur tous les produits strophantiques. La confusion dura jusqu'au jour où M. le professeur Vaquez, en 1917, précisa avec une netteté admirable la posologie, le mode d'emploi et les indications de l'ouabaïne.

Pratiquement, il n'y a que deux manières d'administrer ce médicament : la voie veineuse et la voie buccale. Les injections intramusculaires ou sous-cutanées sont toujours douloureuses, quelle que soit la formule employée. La voie rectale a été exceptionnellement utilisée. Sa posologie n'a pas été étudiée d'une façon précise, et elle risque de donner de graves mécomptes.

La voie intraveineuse fut préconisée par M. le profes-

seur Vaquez et Lutembacher. C'est de cette manière que l'ouabaïne manifeste son action avec le plus d'intensité et de rapidité. C'est la méthode d'attaque en cas d'urgence, et souvent le suprême espoir en présence d'un myocarde qui semble définitivement déficient. Du fait même de son activité dans de tels cas, il importe de connaître exactement les doses à employer si l'on veut obtenir un résultat et éviter tout accident. Primitivement, on injectait 1/2 milligramme. Actuellement, on est d'accord pour admettre qu'il ne faut pas dépasser 1/4 de milligramme par injection, mais comme le médicament s'élimine assez vite, on pourra faire en vingt-quatre heures jusqu'à trois injections d'un quart de milligramme chacune. Nous avons utilisé, pour toutes les observations que nous publions, des ampoules contenant 1/4 de milligramme d'ouabaïne pure cristallisée en solution salée isotonique, stérilisées par tyndallysation (ampoules de cardibaïne). Il faut injecter strictement dans la veine, lentement, et il est bon après l'injection d'aspirer avec la seringue un peu de sang que l'on réinjecte, pour rincer en quelque sorte l'aiguille et éviter, au moment où on la retire, qu'une goutte de solution d'ouabaïne ne vienne en contact avec les tissus.

Les injections intraveineuses trouvent leur indication formelle dans les cas urgents, ainsi que comme traitement d'attaque. Mais souvent les oedèmes, la finesse ou la mobilité des veines, parfois aussi le refus du malade, rendent impossible l'emploi de la voie veineuse. Il sera indispensable alors d'administrer le médicament par la voie buccale, qui sera également la voie de choix dans les cas moyens ainsi que pour les cures d'entretien.

MM. Laubry, D. Routier, R. Giroux se sont attachés à l'étude de l'ouabaïne administrée par voie buccale. Ils ont constaté que, contrairement à la digitaline, l'ouabaïne perdait une grande partie de son activité en traversant le tube digestif, où elle subit une série de transformations aboutissant à des produits de faible activité pharmacodynamique : strophantidine, méthylstrophantobiose,

etc... C'est pourquoi de nombreux auteurs admettaient qu'elle est inactive lorsqu'on l'administre par la bouche. Pourtant la physiologie et la clinique sont d'accord pour prouver le contraire. En clinique, à condition de ne pas demander à la voie buccale de remplacer la voie intraveineuse comme traitement d'attaque, et à condition également d'administrer une dose suffisante, on obtiendra d'excellents résultats.

On avait voulu calquer la posologie de l'ouabaïne administrée par la voie buccale tantôt sur la posologie de la digitaline, tantôt sur la posologie admise pour la voie veineuse. Des recherches cliniques entreprises dans les services de M. le Dr Laubry, à l'hôpital Cochin et à l'hôpital Ambroise-Paré, il résulte qu'en utilisant des doses élevées on peut obtenir des résultats identiques à ceux que donne la voie intraveineuse, mais moins rapides toutefois. Dimitracoff a rapporté dans sa thèse les premiers essais, un peu timides, d'administration de l'ouabaïne par la voie buccale. Ses travaux expérimentaux ont montré que la dose mortelle pour le chien chloralosé était plus de vingt fois supérieure à la dose mortelle intraveineuse. Dans les essais cliniques qu'il a publiés, Dimitracoff s'est borné à une posologie assez faible, qui est loin de donner en pratique d'une façon constante les succès annoncés. Devant l'inconstance des résultats, R. Giroux a repris la question dans sa thèse. Il a d'abord montré l'innocuité des doses élevées d'ouabaïne introduites dans l'appareil digestif : plusieurs milligrammes par jour, et il a adopté une posologie plus élevée que celle à laquelle on se limitait avant lui : « Nous « nous sommes arrêtés à 2 ou 3 milligrammes par jour « pour les doses moyennes, et à 4 milligrammes par jour « pour les doses fortes. »

Dans ces conditions, la concentration des solutions au millième est trop faible, étant donnée la posologie élevée qu'il est nécessaire d'employer: elles obligent à compter un grand nombre de gouttes. Les comprimés ou granules au 1/10e de milligramme présentent l'inconvénient d'amener l'ouabaïne caustique au contact immédiat de la

muqueuse gastrique, et provoquent des phénomènes d'intolérance que l'on n'observe jamais avec la forme liquide. La thèse de Bellon (Paris, 1922) sur l'action toni-cardiaque des comprimés d'ouabaïne montre l'impossibilité où l'on se trouve pratiquement d'administrer sous forme de comprimés une dose suffisante d'ouabaïne : « D'après nos « recherches, la dose utile chez l'adulte est de six com- « primés au 10e de milligramme par jour, donnés en deux « ou trois fois dans les 24 heures. Nous avions essayé tout « d'abord la dose de neuf comprimés par jour, mais assez « souvent les malades ont présenté des nausées et parfois « de la diarrhée. Un de nos malades, se traitant seul chez « lui, a pris par erreur, pendant trois jours consécutifs, « 14 comprimés. Il n'a présenté que de légers symptômes « d'intoxication, nausées sans vomissements, diarrhée, « céphalée avec bourdonnements d'oreilles. »

Des observations de MM. Laubry, D. Routier, R. Giroux, ainsi que des nôtres, il résulte que la dose faible à administrer en une seule fois, une fois par jour, est de un milligramme ; comme doses moyennes, 2 à 3 milligrammes ; comme doses fortes, 4 milligrammes.

D'une manière générale, on prend le milligramme comme dose type que l'on administre à chaque prise, sans le fractionner. « Il est inutile », écrit M. le Dr Routier, « de prescrire l'ouabaïne per os à moins d'un milli- « gramme par jour. Au-dessous de cette dose, autant vau- « drait donner de l'eau distillée. Un milligramme est la « plus petite dose quotidienne que l'on puisse adminis- « trer par la voie buccale. D'autre part, il est indispensa- « ble de la faire prendre en une fois. Elle devient inopé- « rante si on la scinde en deux prises. Donc nous répé- « tons : on donnera d'ouabaïne per os *au moins un mil-* « *ligramme* et ce dernier *en une seule prise*. »

« Il est très important, en effet, de ne pas fraction- « ner les doses d'ouabaïne per os : les petites quantités « sont détruites entièrement dans l'estomac et l'intestin, « et sont par conséquent inactives. Notre pratique nous a « montré que la première dose agissante était au mini-

« mum celle d'un milligramme absorbé en une fois. La « prise unique s'applique également à la dose de deux « milligrammes ; au-dessus de cette dose, on peut scin- « der les prises, en tenant compte que chacune doit être « au moins d'un milligramme. »

Dans les cas où le malade déclare ne pouvoir supporter la dose d'un milligramme, on sera parfois obligé de la réduire légèrement, mais dans ces conditions il ne faudra pas attendre beaucoup du médicament (1). Ces cas sont d'ailleurs tout à fait exceptionnels, et nous avons vu que la sensation d'éréthisme cardiaque accusée par ces malades était purement subjective. On pourra même, en cas d'urgence, ne pas en tenir compte (2).

Pour les recherches de MM. Laubry, D. Routier, R. Giroux, ainsi que pour les observations que nous publions, il a été utilisé exclusivement une solution d'ouabaïne à 2 p. 1.000 préparée par M. Deglaude (cardibaïne), dont voici la formule :

Ouabaïne pure cristallisée....	2	grammes
Glycérine	400	—
Alcool à 95°.....	460	—
Eau distillée, q. s. p.....	1.000	—

Cette solution, dont la composition rappelle celle du soluté officinal de digitaline au 1.000e, est telle que XXV gouttes correspondent à un milligramme d'ouabaïne. On administrera donc au moins XXV gouttes en une fois. La posologie varie suivant les cas cliniques. On pourra s'inspirer de celle qu'a proposé M. Giroux et qui est la suivante :

1° Doses faibles. (Insuffisance cardiaque au début). XXV à XXX gouttes par jour pendant 10 jours.

2° Doses moyennes. (Insuffisance cardiaque confirmée.) L à LXXV gouttes en deux ou trois fois pendant 5 ou 6 jours.

3° Dose maxima. (Insuffisance cardiaque grave).

---

(1) Cf. observation IX.

(2) Cf. observation I.

C gouttes par jour, en 4 fois, pendant 3 ou 4 jours.

Il faudra dans tous les cas observer les règles classiques qui sont en usage pour l'administration des cardiotoniques, et préparer soigneusement le malade : il gardera le lit dans la position assise, on restreindra les liquides, on ponctionnera les épanchements ascitiques et pleuraux ; s'il y a lieu, on placera des ventouses scarifiées aux bases pulmonaires, on fera des mouchetures aux jambes. La veille de l'administration du médicament, le malade sera saigné et purgé. La saignée est d'une importance capitale lorsqu'on administre l'ouabaïne par voie veineuse comme traitement d'attaque : négliger cette précaution risquerait de déclencher une crise aiguë d'œdème pulmonaire chez un malade présentant une simple congestion des bases. Ce genre d'accident est moins à craindre quand on se borne à administrer l'ouabaïne par la bouche, même à la dose de 4 milligrammes par jour pendant plusieurs jours.

On complètera heureusement l'action diurétique de l'ouabaïne par celle de la théobromine, que l'on pourra prescrire simultanément aux doses de 1 à 2 grammes par jour.

INDICATIONS CLINIQUES

La principale indication à l'emploi de l'ouabaïne est *l'insuffisance ventriculaire gauche ;* toutefois, il y a lieu de distinguer diverses formes de cette insuffisance. En second lieu, l'ouabaïne peut être utilisée dans l'insuffisance du cœur droit. Nous étudierons ensuite ses indications dans les troubles du rythme, enfin nous verrons dans quelles conditions elle peut rendre des services, en dehors de toute défaillance cardiaque.

1. — Diverses formes de l'insuffisance ventriculaire gauche

a) *Insuffisance ventriculaire gauche aiguë.* — C'est la dilatation aiguë du cœur par fléchissement brutal du myocarde. La première des circonstances dans lesquelles on observe ce symptôme est l'angine de décubitus, ainsi que l'a dénommée M. le Professeur Vaquez pour l'opposer à l'angor d'effort. C'est une affection d'un pronostic grave, traduisant l'insuffisance aiguë du cœur forcé. Elle s'observe surtout chez des hypertendus. Le malade peut mourir au cours même de la crise, par œdème aigu du poumon, ou succomber quelques jours plus tard à une insuffisance cardiaque aiguë, annoncée par l'apparition brusque d'un bruit de galop, d'un pouls alternant, d'une insuffisance valvulaire fonctionnelle, et surtout l'effondrement de la tension artérielle.

Une autre circonstance également grave est l'œdème aigu du poumon, qui constitue, suivant la conception actuelle tout au moins, un véritable accident de fléchisse-

ment brusque du cœur, et surtout du ventricule gauche. La dyspnée intense, l'expectoration albumineuse, la montée des râles crépitants, commandent une large saignée et sont une indication formelle à l'emploi de l'ouabaïne intraveineuse : on injectera immédiatement 1/4 de milligramme dans une veine, et l'on se trouvera bien de faire également de la morphine en injection sous-cutanée. Il faudra ensuite suivre le malade, et, si le cœur présentait des phénomènes de fléchissement, si la tension artérielle ne s'était pas relevée, faire une nouvelle injection de 1/4 de milligramme d'ouabaïne six heures après la première. On pourra même en faire une troisième dans les 24 heures. « Nous avons ainsi soigné un malade présentant une « distension ventriculaire gauche avec galop, souffle sys- « tolique mitral, pleurésie cardiaque droite, crises d'an- « gine de décubitus. Pendant 10 jours, matin et soir, « nous lui avons fait chaque fois un quart de milli- « gramme intraveineux. Au bout de ces dix jours il nous « quitta pour se rendre dans le midi, et supporta bien le « voyage. » (Dr D. Routier.)

Généralement il ne faut pas s'en tenir à une première injection faite au moment des accidents paroxystiques, même si une sédation rapide se produisait. Il vaut mieux continuer quelques jours en se guidant sur les signes fonctionnels et physiques, sur la réapparition du sommeil, la disparition des étouffements et le rétablissement de la diurèse. Nous publions quelques courbes des quantités d'urine émises par des malades en traitement : le relèvement de la diurèse coïncidait nettement avec l'amélioration de l'état général.

Quand le malade est revenu à l'équilibre cardio-vasculaire, on peut cesser les injections. « Néanmoins, il « est des cas où il vaut mieux prolonger la cure, s'il y a « un épanchement pleural par exemple. Nous avons sou- « mis à une cure prolongée : un mois, un malade présen- « tant une insuffisance ventriculaire gauche compliquée « d'un double épanchement pleural, avec dyspnée et stase « veineuse (gros foie, légers œdèmes). Nous n'avons cessé

« les injections que lorsque les deux plèvres ont été com-
« plètement asséchées. Dans d'autres cas, on est obligé
« d'avoir recours aux injections d'ouabaïne d'une façon
« continue : tel un malade, atteint de myocardite éthylo-
« syphilitique, qui, chaque fois que l'on cessait les injec-
« tions, redevenait dyspnéique, oligurique et œdéma-
« teux. » (D. Routier).

b) *L'insuffisance ventriculaire gauche lente*, est caractérisée par la distension cardiaque, la stase viscérale, le foie gros et douloureux, les gros œdèmes des membres; l'œdème lent du poumon, traînant, sujet à de petites poussées ; la dyspnée avec ou sans signes pulmonaires ; la pleurésie cardiaque ; avec comme signes cardiaques : alternance, tachycardie, bradycardie, extra-systoles. Tous ces accidents, contrairement à la conception classique, ne s'accompagnent pas de dilatation du cœur droit. (Laubry, D. Routier et Largeau). Ils commandent également l'emploi de l'ouabaïne en injections intraveineuses : il faudra les commencer aussitôt que possible et sans attendre que tout ait échoué. Sans hésiter, il faut faire les injections dès que le diagnostic est établi. Dans ces cas encore, on administrera 1/4 de milligramme par jour ; on aura rarement l'occasion de faire deux injections par jour, plus rarement encore d'en faire trois. Puis on pourra les espacer, et enfin continuer le traitement en administrant le médicament par la voie buccale.

Dans de pareils cas, si l'on ne veut ou si l'on ne peut utiliser les injections intraveineuses, on peut parfois faire le traitement en ingestion. Aux doses de 4 milligrammes par jour pendant 4 jours de suite, puis de 3 milligrammes plus longtemps encore, on obtient par la voie buccale des résultats excellents, bien qu'un peu moins brillants que ceux que l'on peut obtenir avec les intraveineuses.
« Dans un cas, il s'agissait d'un aortico-mitral d'origine
« rhumatismale, avec gros cœur, galop, extrasystoles,
« tachycardie, dyspnée, oligurie, œdèmes ; nous avons
« donné C gouttes par jour pendant 4 jours, puis LXXV
« gouttes, pendant plusieurs jours de suite, de la solution

« d'ouabaïne à 2 p. 1.000 (Cardibaïne Deglaude), c'est-à-« dire quatre, puis trois milligrammes par jour. Ces do-« ses ont été très bien supportées et ont fait disparaître « les phénomènes d'insuffisance cardiaque ». (D. Routier).

c) Viennent ensuite ces cas, frustes en quelque sorte, que l'on pourrait classer sous la dénomination de « *petite insuffisance ventriculaire gauche* ». Ils sont caractérisés par une distension peu accentuée du ventricule gauche, un bruit de galop, des souffles d'insuffisance mitrale sans œdèmes périphériques, avec seulement de légers œdèmes aux bases pulmonaires, principalement à la base gauche. (Myocardies primitives, myocardies secondaires avec hypertension, hyposystolie des valvulaires, mitraux ou aortiques mitralisés, avec ou sans arythmie complète.) Dans ces cas encore, l'ouabaïne en injections intraveineuses trouve ses indications comme traitement d'attaque. On utilisera pour la cure d'entretien l'ouabaïne administrée par la bouche, simultanément avec la théobromine. Toutefois, ici encore l'ouabaïne pourra être donnée en ingestion dès le début du traitement. On utilisera les doses massives, deux, trois ou quatre milligrammes par jour pendant 3 ou 4 jours. On continuera par une cure d'entretien qui ne sera pas inférieure à un milligramme par jour, concurremment avec la théobromine, ou par séries alternées.

2. — Insuffisance ventriculaire droite

C'est une manifestation très rare, d'un pronostic plus sombre et plus rapidement fatal que l'insuffisance ventriculaire gauche. Ce syndrôme ne se produit que dans des conditions exceptionnelles. Il a été décrit par Laubry, Routier et Walser, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux (2 mai 1924). Suivant ces auteurs, on l'observe dans les affections congénitales du cœur

droit, les affections de l'artère pulmonaire, sclérose ou athérome, les anévrysmes des gros vaisseaux médiastinaux, les médiastinites compressives, ou les symphyses pleuro-péricardiques. Les signes cardinaux, précoces et indispensables pour poser le diagnostic, sont : la tachycardie, presque toujours régulière ; la distension ventriculaire droite ; le bruit de galop droit, à foyer xiphoïdien. L'insuffisance ventriculaire droite est confirmée d'une façon absolue lorsqu'apparaît un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire.

Les signes fonctionnels sont des signes circulatoires : le plus important est la cyanose, souvent accompagnée de polyglobulie : « Les insuffisants ventriculaires droits sont des cardiaques noirs ». Les œdèmes et les congestions viscérales sont moins importants et plus tardifs que dans l'insuffisance gauche.

Il y a une importance capitale à poser le diagnostic d'insuffisance ventriculaire droite : car le pronostic en est fatal, l'évolution rapide, rebelle à toute thérapeutique, et, que l'on administre l'ouabaïne ou la digitale, par n'importe quelle voie, on n'arrive pas à retarder l'échéance mortelle. On pourra cependant essayer de l'ouabaïne intraveineuse, qui ne trouve ici que des indications purement théoriques.

3. — Troubles du rythme

a) *Arythmie.* Il est inexact de dire que l'ouabaïne a une action faible sur l'arythmie complète. En réalité son action est nulle, en ce sens qu'elle n'agit ni sur la fibrillation auriculaire, ni sur l'irrégularité du ventricule. Cette fibrillation n'est pas une insuffisance circulatoire, mais un trouble purement auriculaire, qui n'apporte aucun préjudice à la circulation et n'indique par conséquent pas l'emploi d'une thérapeutique d'urgence, sauf en cas de tachy-arythmie. C'est dans ce dernier cas que l'ouabaïne donnera des résultats remarquables, en agis-

sant sur un ventricule qui souffre du fait de la fibrillation. L'ouabaïne sera donc indiquée dans les cas *d'arythmie complète qui s'accompagnent d'insuffisance ventriculaire.*

Les travaux récents ont montré que le médicament spécifique de l'arythmie complète était la quinidine, dont les indications sont assez restreintes. Quand ces indications auront été posées pour un cas donné, il faudra toujours associer à la quinidine, dépresseur du cœur, un tonique cardiaque. Le médicament de choix paraît être la digitale, mais d'après les auteurs anglais il semblerait que la digitale exagère la fibrillation. On pourra donc utiliser la cardibaïne, et en fait l'association quinidine-cardibaïne a donné d'excellents résultats.

b) *Les extrasystoles* qui sont symptômatiques d'une insuffisance ventriculaire gauche au début, sont nettement améliorées par l'ouabaïne administrée par la bouche. En cas d'extrasystoles purement nerveuses, non seulement on n'obtient aucun résultat, mais encore l'ouabaïne ne doit pas être prescrite.

c) L'ouabaïne n'exerce aucune action sur les *troubles de la conductibilité.*

d) Une grosse indication de l'ouabaïne administrée par la voie buccale est la *crise de tachycardie paroxystique*, où elle a donné des résultats excellents et bien supérieurs à ceux de la digitale : la digitale, en effet, présente le double inconvénient de s'accumuler et de donner un cœur digitalique, dur, qui fait souffrir le malade.

e) *Le pouls alternant* est encore une indication par excellence de l'ouabaïne, car c'est une manifestation de l'insuffisance ventriculaire gauche d'un pronostic grave.

f) Dans les *endocardites évolutives*, streptococciques, rhumatismales ou autres, s'accompagnant soit de crises de tachycardie paroxystique, soit de poussées d'insuffisance ventriculaire gauche, il y aura lieu d'administrer un cardiotonique. On fera appel de préférence à l'ouabaïne, car il s'agit d'épisodes ventriculaires généralement passagers et parfois très intenses, où il y a intérêt à agir

vite et où l'on pourra tirer parti de l'action rapide et énergique de l'ouabaïne intraveineuse.

4. — Enfin, dans « tous les cas où il est nécessaire « *d'aider le myocarde sans que celui-ci soit défaillant, où* « par conséquent la digitale n'est pas formellement in- « diquée, l'ouabaïne per os rend de grands services. Ainsi « nous la prescrivons couramment aux grands hyperten- « dus, même non décompensés, aux aortiques artériels, « même ne présentant pas de bruit de galop... » Chez » eux, nous prescrivons des cures d'ouabaïne d'un milli- « gramme par jour, par périodes de huit à quinze jours « par mois, associée aux thérapeutiques particulières à « chaque cas. » (D. Routier).

Il y a lieu en particulier lorsqu'on a affaire à une aortite syphilitique traitée par les arsénobenzols ou le bismuth, d'adjoindre au traitement spécifique une cure d'ouabaïne. M. Routier en particulier a signalé l'action dépressive qu'exercent sur le myocarde les composés bismuthés et plus spécialement l'iodobismuthate de quinine. Il recommande d'administrer pendant la durée du traitement vingt-cinq gouttes de cardibaïne par jour.

Au cours des affections aiguës, où le cœur a besoin d'un stimulant, on substitue avec avantage l'ouabaïne à la digitale.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a à l'emploi de l'ouabaïne aucune contre-indication : C'est un produit qui, manié suivant la posologie que nous avons indiquée, ne s'accumule pas et n'est jamais toxique. Nous avons bien spécifié que, pour les injections intraveineuses, on ne fera jamais plus d'un quart de milligramme en une fois, quantité qui pourra être administrée jusqu'à trois fois en 24 heures. Par la voie buccale, la quantité à administrer est très étendue, et l'on peut donner 4 milligrammes par jour pendant plusieurs jours de suite sans avoir à craindre d'intoxication.

Il était classique de dire que l'insuffisance rénale était une contre-indication à l'emploi de l'ouabaïne : MM. Ribierre et Giroux y ont vu tout au contraire, dans certains cas où elle s'accompagnait de signes cardiaques prépondérants, une indication ; et, en administrant 1/8e de milligramme par jour, par voie intraveineuse, ils ont obtenu les meilleurs résultats, manifestés par l'amélioration de la dyspnée, l'atténuation ou même la disparition temporaire du bruit de galop, l'établissement rapide d'une diurèse abondante, la diminution de l'albuminurie et parfois même de l'azotémie.

En effet, l'ouabaïne n'est pas plus toxique chez ces malades que chez les autres, l'imperméabilité rénale n'augmentant pas la toxicité du produit. Et, d'autre part, si le pronostic est fatal, il ne faudra pas rejeter l'ouabaïne

qui ne risque pas d'aggraver l'état du patient, et peut au contraire amener une amélioration.

« En résumé, écrit M. le professeur Ribierre, il n'y a « pas de contre-indication formelle, a priori, à la médi- « cation ouabaïnique, lorsque celle-ci est commandée par « l'hypotonicité myocardique, quelle qu'en soit la « cause. »

DIGITALINE ET OUABAINE

L'ouabaïne est le médicament de l'hypotonicité myocardique, la digitaline restant le médicament des troubles du rythme. Il suffirait donc en clinique de découvrir la fonction lésée pour y appliquer mécaniquement la médication optima. C'est ainsi que l'on prescrivait la digitale dans une crise de tachycardie paroxystique, et l'ouabaïne dans une crise d'insuffisance ventriculaire gauche.

Or, on a constaté que, dans certains cas, une crise prolongée de tachycardie paroxystique pouvait cesser brusquement à la suite d'une injection intraveineuse d'ouabaïne par exemple, et que la digitale pouvait être un adjuvant précieux pour lutter contre l'insuffisance cardiaque d'un hypertendu. C'est qu'en réalité ces classifications sont un peu schématiques, et qu'il n'y a pas de séparation nette entre les diverses fonctions de la fibre cardiaque. Lorsque celle-ci est lésée dans une de ses propriétés, par une infection, une intoxication ou toute autre cause, les autres le sont presque toujours également, plus ou moins gravement. Devant des cas semblables, on a d'abord eu l'idée de faire précéder le traitement digitalique par une courte cure d'ouabaïne. Les résultats furent assez irréguliers. On essaya divers mélanges de digitaline et d'ouabaïne ; des incidents se produisirent, dûs probablement aux proportions défectueuses des glucosides, qui découragèrent les recherches.

La question fut reprise à sa base par M. Laubry, qui, après s'être assuré de la pureté absolue des deux glucosides employés, et après avoir expérimenté de nombreuses

combinaisons, s'arrêta à une formule qui présentait, en même temps qu'une parfaite tolérance, le maximum d'activité. Cette préparation appelée digibaïne a la composition suivante :

Digitaline pure cristallisée.....	0 gr. 333
Ouabaïne pure cristallisée.....	0 gr. 666
Glycérine	400 gr.
Alcool à 95°.....	460 gr.
Eau distillée q. s. p.....	1.000 gr.

Elle donne 50 gouttes au gramme et est titrée de telle sorte que 15 gouttes contiennent 1/10e de milligramme de digitaline et 2/10e de milligramme d'ouabaïne.

Cette association constitue véritablement un médicament nouveau, doué d'une activité que ne possèdent pas, aux doses où on l'emploie, chacun de ses composants administré isolément. Elle donne d'excellents résultats dans des cas où la digitaline et l'ouabaïne, employées séparément, n'ont obtenu aucun résultat. Elle a été étudiée dans la thèse de Cousty (Paris 1923), et dans de nombreux articles.

La digibaïne est indiquée dans tous les cas où il est classique de formuler la digitaline. Son action est certainement plus durable que celle de ce dernier médicament dans le traitement des lésions valvulaires arrivées à la période de décompensation.

Quand l'insuffisance cardiaque devient tenace, et résiste aux cures digitaliques répétées, les doses continues de digibaïne, qui, prise par faibles quantités, ne s'accumule pas, tout en se montrant active, amènent le plus souvent une amélioration sensible dans l'état du malade. La digibaïne fournit d'excellents résultats dans les myocardites alcooliques et syphilitiques (Delvallez, Th. Paris, 1923), dans l'insuffisance ventriculaire gauche au début (aortiques, hypertendus), dans la tachycardie des hypertendus.

La posologie en est intéressante à considérer, après

ce que nous venons de voir : en effet, les quantités d'ouabaïne contenues dans la digibaïne telle qu'on la prescrit habituellement seraient sans action si elles étaient employées seules. L'expérience clinique a cependant démontré le renforcement très notable de l'action de la digitaline par ces faibles doses d'ouabaïne.

Après préparation du malade, on peut administrer la digibaïne par voie intraveineuse à raison de X à XV gouttes par jour, diluées dans l'eau distillée. Mais la voie de choix sera la voie buccale ; on prescrira ainsi XXX gouttes par jour, pendant 5 ou 6 jours, pour les doses moyennes, et de X à XV gouttes par jour, prises en une seule fois le matin, comme traitement d'entretien, pour les cures continues.

OBSERVATIONS

La plupart de nos observations ont été recueillies dans les services de M. le Dr Laubry, à l'hôpital Cochin et à l'hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-sur-Seine. L'ouabaïne n'étant pas un médicament officinal, il a été fait usage exclusivement des préparations de M. Deglaude (Cardibaïne).

OBSERVATION I

Insuffisance aortique et insuffisance mitrale. Bruit de galop, tachycardie, stase viscérale et œdèmes.

Il s'agit d'un manœuvre de 28 ans, dans les antécédents duquel on trouve une scarlatine à l'âge de 15 ans, et une crise de rhumatisme articulaire aigu à 23 ans. A ce moment, le malade, mobilisé, était au front. Il fut hospitalisé trois mois, puis réformé pour « hypertrophie du cœur, insuffisance aortique et insuffisance mitrale ».

On l'admet une première fois à l'Hôpital Cochin, se plaignant de toux, de dyspnée et de douleurs dans la région précordiale et dans la région du foie. On constate des signes de congestion pulmonaire et hépatique, un déplacement de la pointe du cœur, dont le volume est énorme, et à l'auscultation des souffles d'insuffisance aortique et mitrale. La tension est de 16,5/7 au Pachon. On fait suivre au malade un traitement digitalique qui l'améliore.

Un an après, en février 1923, il revient à l'Hôpital Cochin présentant les mêmes symptômes, et se plaignant en outre d'une douleur en barre de la région épigastrique. Son teint est subictérique ; il présente du battement des carotides, du pouls capillaire au niveau des ongles. Le pouls radial est ample, régulier, bondissant. Il bat à 88.

Tension 15,5/5 au Pachon. La pointe du cœur bat dans le 6e espace, sur la ligne mamelonnaire. Les urines sont rares, hautes en couleur, albumineuses. Un œdème blanc, mou, dépressible en godet, s'étend sur tout le corps.

Après la préparation habituelle, le malade reçoit C gouttes de Cardibaïne par jour pendant les trois premiers jours, puis 2 grammes de théobromine par jour pendant les dix jours suivants. C'est seulement 8 jours après le début du traitement que la courbe d'urines, qui se tenait aux environs de 500 grammes par jour, monte à 2 litres et s'y maintient jusqu'à la fin de la cure de théobromine. Le malade reçoit ensuite pendant six jours une injection quotidienne de convallamarine (cinq milligrammes par jour).

Les œdèmes ont diminué. Mais la dyspnée et les insomnies persistent. On administre alors la cardibaïne par la voie veineuse : 1/4 de milligramme par jour pendant 5 jours de suite, puis alternativement, un jour sur deux, avec la théobromine, pendant trois semaines. L'amélioration du malade s'accentue. Le sommeil devient régulier, les accès de dyspnée ne se produisent plus. Pour consolider le traitement, on administre encore, en une fois, XX gouttes de digitaline au 1.000e, puis, pendant 6 jours de suite, XXV gouttes de cardibaïne par jour.

Le malade quitte l'hôpital très amélioré. Il a reçu en 52 jours de traitement :

D'abord 12 milligrammes d'ouabaïne en 3 jours, par la bouche.

Puis, en 26 jours, 13 injections d'un quart de milligramme d'ouabaïne.

Enfin, 6 milligrammes d'ouabaïne per os, en 6 jours. Il s'est plaint seulement d'un peu d'éréthisme cardiaque qui n'a pas empêché la terminaison du traitement.

OBSERVATION II

Bronchitique chronique, emphysémateux. Poussées congestives fréquentes. Plusieurs cures d'ouabaïne.

F. Michel, 58 ans, mineur, a été hospitalisé pour la première fois à Cochin pendant l'hiver de 1919 avec des symptômes de congestion pulmonaire. Il a été traité par des ventouses scarifiées.

En octobre 1920, crise d'oedème pulmonaire qui nécessite son admission d'urgence, une large saignée et la pose de ventouses scarifiées aux deux bases.

En février 1922, nouvelle crise analogue à la précédente. Même traitement.

En juillet 1922, il revient encore à l'hôpital dans les mêmes conditions. Mais cette fois la saignée ne suffit plus : le malade reste dyspnéique, il ne dort pas, ses urines sont rares et la tension artérielle demeure basse. Il reçoit en 13 jours 9 injections intraveineuses de 1/4 de milligramme d'ouabaïne. La crise urinaire se déclenche le cinquième jour du traitement en même temps que les signes de congestion pulmonaire s'atténuent. Puis tout rentre dans l'ordre. Le malade reçoit comme cure d'entretion de l'extrait de strophantus en pilules, et sort en septembre 1922 se sentant parfaitement rétabli :

On le voit revenir pour la cinquième fois en mars 1923. Il se plaint de dyspnée de décubitus, d'étourdissements, de céphalée, de douleurs précordiales. Il est cyanosé. A l'auscultation des poumons, on constate des signes d'emphysème et de congestion des deux bases. Le cœur présente un souffle systolique de la pointe, il est volumineux et bat 60 pulsations par minute. La tension est de 17/9 avec le sphygmomanomètre de Vaquez-Laubry. Le foie est gros, débordant, douloureux. Les urines sont rares et albumineuses. Après la préparation habituelle, on fait suivre au malade un traitement de digibaïne, à raison de 20 gouttes par jour, pendant 23 jours de suite. Diverses poussées congestives nécessitent parfois des saignées. Il sort de l'hôpital au début de septembre, et y rentre presque aussitôt dans un état grave qui nécessite d'urgence une saignée de 500 grammes, et une cure d'ouabaïne intraveineuse : il reçoit une injection par jour pendant 4 jours, puis une tous les deux jours pendant 4 autres jours. Une cure de digitaline termine le traitement : dix gouttes de la solution au 1.000e par jour, trois jours de suite. Le malade sort très amélioré.

Le 4 octobre, à l'occasion d'une petite poussée congestive, on lui fait une petite saignée et on lui place des ventouses scarifiées. Puis il reçoit pendant un mois 1 gr. 50 de théobromine par jour.

Il fait un septième séjour à l'hôpital au début de 1923. Il reçoit en 8 jours 5 injections intraveineuses de 1/4 de milligramme de cardibaïne, et se remet très vite. Sa tension artérielle était à sa sortie de 15,5/9 au Vaquez Laubry.

Il revient le 30 novembre 1923. Sa tension est à 17/8,5. Après la préparation classique, saignée et purgation, on lui donne 50 gouttes de cardibaïne par jour pendant 3 jours de suite. On lui fait une nouvelle saignée avant sa sortie.

On l'admet pour la neuvième fois le 26 décembre 1923, avec de la dyspnée, de la congestion des bases, un bruit de galop. Sa tension est baissée à 14,5/6,5 au Vaquez-Laubry. Après une saignée et la pose de ventouses scarifiées, le malade reçoit en injections intraveineuses 1/4 de milligramme d'ouabaïne par jour, pendant 9 jours. La tension se relève à 19/6, et l'on note une amélioration nette de la dyspnée et des signes pulmonaires. On continue la cure dans les mêmes conditions pendant encore une semaine : la tension atteint 20,5/8, et la diurèse 2.500 gr. par 24 heures. La respiration est tout à fait libre, et le bruit de galop a disparu.

En résumé, il s'agissait ici d'un emphysémateux avec gros cœur et grosse hypertension, qui a fait en moins de trois ans neuf poussées congestives, avec symptômes d'insuffisance cardiaque. L'ouabaïne a été employée dès le quatrième accès, tantôt en injections intraveineuses tantôt par la voie buccale, seule ou associée à la digitaline, et son emploi a été chaque fois suivi d'une amélioration nette. Actuellement, ce malade suit chez lui un traitement d'ouabaïne par la voie buccale, traitement d'ailleurs surveillé de près, et s'en trouve parfaitement bien.

OBSERVATION III..

Insuffisance ventriculaire gauche chez un emphysémateux. Bruit de galop. Traitement par la cardibaïne

V. Paul, 36 ans, déménageur, se présente à la consultation de l'hôpital Ambroise-Paré pour œdème des jambes dyspnée d'effort, insomnies. Il tousse depuis 4 ans et a été soigné il y a deux ans pour congestion pulmonaire. A l'examen, on se trouve en présence d'un emphysémateux à thorax globuleux. Le cœur, volumineux, présente un bruit de galop net, la tension est de 19,5/12 au Vaquez Laubry. Les urines sont rares, hautes en couleur, albumineuses. Le malade est admis à l'hôpital et reçoit 2 gr. de théobromine par jour pendant 5 jours, puis 25 gouttes de

cardibaïne et une potion à l'iodure de caféine tous les jours pendant les 8 jours suivants. La diurèse s'accentue, le poids du malade diminue en même temps que les œdèmes se vident. Après avoir gardé le lit sans médication pendant une quinzaine de jours encore, le malade quitte l'hôpital se sentant parfaitement rétabli. La courbe d'urines est intéressante à considérer : partie de 500 gr. environ, elle croît d'une façon continue au cours du traitement ouabaïnique, atteint 1.500 gr. à la fin de ce traitement et son maximum de 3.000 gr. quelques jours après. A sa sortie, le malade urine régulièrement par 24 heures environ deux litres d'urine normale.

OBSERVATION IV

Oedème pulmonaire aigu chez un syphilitique hypertendu. Traitement par l'ouabaïne intraveineuse. Deuxième accès traité par des injections d'ouabaïne pendant 20 jours de suite.

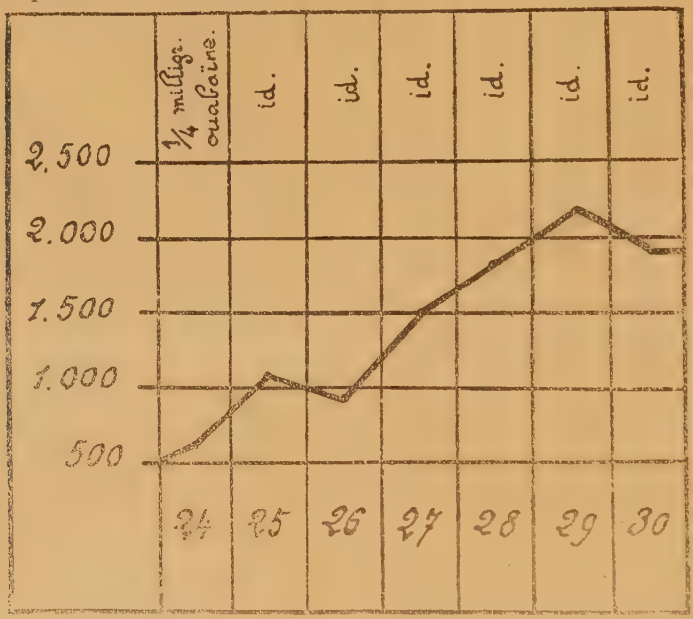
Léon C..., 36 ans, est admis d'urgence à l'hôpital Cochin pour une crise d'étouffements qui a débuté la veille au soir. Dans ses antécédents, on trouve un rhumatisme articulaire ayant évolué sans fièvre, et, en 1916, une perte de connaissance subite suivie au réveil de parésie du bras gauche et de troubles de la parole. Le malade, qui était à cette époque mobilisé est hospitalisé, subit plusieurs saignées et finalement est réformé avec le diagnostic de « néphrite albumineuse ».

Depuis cette époque, il souffre à intervalles réguliers de dyspnée, de céphalée occipitale et de bourdonnements d'oreilles. Il a souvent l'impression d'avoir un brouillard devant les yeux. La veille de son admission à l'hôpital, il a ressenti subitement le soir un point de côté bilatéral, une constriction thoracique, avec dyspnée et étouffements. Une saignée de 500 gr. lui a amené un soulagement immédiat. A l'entrée de l'hôpital, il est cependant dyspnéique, rejetant péniblement une expectoration spumeuse et sanguinolente. A l'examen, on constate de la congestion des deux bases pulmonaires. La pointe du cœur bat au-dessous et en dehors du mamelon, et l'on perçoit un souffle systolique de la pointe, avec tachycardie intense et bruit de

galop. La tension artérielle est de 23/16 au Vaquez-Laubry.

Les réflexes sont normaux, il n'y a pas de leucoplasie. Le Wassermann est positif dans le sérum sanguin. Les urines sont rares, foncées et albumineuses.

Le malade reçoit 1/4 de milligramme d'ouabaïne par jour, en injections intraveineuses, pendant 7 jours. La crise urinaire débute le troisième jour du traitement et atteint son maximum le septième jour. Le malade sort complètement remis.



Quelques jours après, à la suite d'efforts, les crises de dyspnée recommencent. Après une cure, sans résultat, de benzoate de benzyle et de biiodure de mercure, le malade est de nouveau admis à l'hôpital où l'on constate une dyspnée intense, avec crises paroxystiques survenant surtout le soir, sensation de striction thoracique et douleurs précordiales. La tension est à 20/15. Après avoir subi une saignée, le malade reçoit pendant 20 jours de suite 1/4 de milligramme d'ouabaïne par jour, en injections intraveineuses. La quantité d'urines augmente constamment et progressivement jusqu'à dépasser deux litres par 24 heures. On termine la cure par l'administration de digitaline, à raison de dix gouttes de la solution au 1.000e par jour, pendant 5 jours. Moins d'un mois après son entrée à l'hôpital, le malade sort complètement remis.

OBSERVATION V

Aortite avec crises angineuses. Administration prolongée de cardibaïne par la voie buccale.

Mme Vve P., 63 ans, repasseuse, entre à l'hôpital Ambroise-Paré le 15 janvier 1924, se plaignant de sensations d'étouffement, de palpitations, d'angoisses et de crises douloureuses rétrosternales. Il y a longtemps déjà qu'elle présente de la dyspnée d'effort, mais les accidents qui l'amènent à l'hôpital ont débuté depuis cinq mois environ. Dans ses antécédents, on trouve un rhumatisme articulaire à l'âge de 16 ans et, il y a trois mois, une « crise cardiaque » soignée par l'ouabaïne et la digitaline.

A l'examen, on trouve des signes de congestion pulmonaire, surtout à droite ; la pointe du cœur est abaissée sans déviation ; on perçoit un souffle diastolique à la partie interne du 3e espace intercostal gauche, sur le bord du sternum, d'où il se propage vers l'appendice xiphoïde. Grosse tachycardie. Pas de syphilis avouée, Wassermann négatif. Tension artérielle 12/7 au Vaquez-Laubry.

La malade reçoit simultanément 3 grammes d'iodure de potassium et 25 gouttes de cardibaïne par jour, pendant huit jours. L'administration de l'iodure ayant amené une éruption iodique, on remplace ce médicament par des injections de lipiodol, une tous les quatre jours. A la cardibaïne on fait succéder une cure de digitale, sous forme de macération de 25 centigrammes de poudre de feuilles par jour pendant dix jours. Le cœur se ralentit, mais il persiste encore de la dyspnée à prédominance nocturne, et des douleurs rétrosternales. Pendant 20 jours, la malade reçoit alors quotidiennement 25 gouttes de cardibaïne ; elle sort le 6 avril, très améliorée, et complètement débarrassée des accidents qu'elle présentait à son entrée.

OBSERVATION VI

Crises angineuses chez un aortique. Pleurésie gauche. Traitement par les injections intraveineuses de cardibaïne

M. M. Charles, ancien employé d'octroi, entre à l'hô-

pital Cochin le 9 mai 1923 parce qu'il est essoufflé, oppressé, d'une façon continuelle et qu'il souffre en outre de crises douloureuses rétrosternales.

Ces accidents ont débuté il y a 4 ans, par une dyspnée subite avec oppression précordiale qui força le malade à s'asseoir pour attendre le retour de la respiration normale. Ces crises se reproduisant fréquemment ont obligé le malade à quitter son emploi. Il fut traité à la digitaline et à la théobromine : il se trouvait bien tant que durait la cure, mais dès qu'elle était interrompue, les accidents recommençaient. Ils ont pris depuis une quinzaine de jours un caractère particulièrement aigu, s'accompagnant d'irradiations douloureuses à la gorge, et pour la première fois, d'œdème des jambes. A l'examen, on se trouve en présence d'un malade amaigri, au teint subictérique, assis dans son lit et en proie à une dyspnée intense. La pointe du cœur bat dans le 6e espace. Le cœur est très dilaté. A l'auscultation, on perçoit un souffle systolique intense et rude, au 2e espace intercostal droit, propagé vers la clavicule et les vaisseaux du cou. Le pouls est petit, rapide, régulier. Les urines, rares, ne contiennent pas d'albumine. Il existe un épanchement pleural gauche. La tension est de 20/10 au Vaquez-Laubry.

Le malade reçoit deux grammes de théobromine par jour, concurremment avec un traitement d'ouabaïne en injections intraveineuses : 1/4 de milligramme par jour pendant 12 jours. On ponctionne l'épanchement pleural, soulageant ainsi le malade de 500 gr. de liquide. On lui fait une petite saignée de 150 gr. Le sérum sanguin contient 36 centigrammes d'urée au litre. Après une interruption de six jours, on recommence la médication : 3 grammes de théobromine en ingestion, et 1/4 de milligramme d'ouabaïne en injections pendant 5 jours. Les deux derniers jours, le malade reçoit en outre 5 gouttes de solution de digitaline par la bouche. La courbe d'urines, qui se tenait au début du traitement au-dessous de 500 gr., monte progressivement à 1.200 et 1.500 gr. par jour, en même temps que les œdèmes diminuent et que les crises de dyspnée et de douleurs s'espacent. Lorsque le malade quitte l'hôpital, il ne souffre plus, respire librement et n'a plus d'insomnies.

OBSERVATION VII

(*Personnelle*).

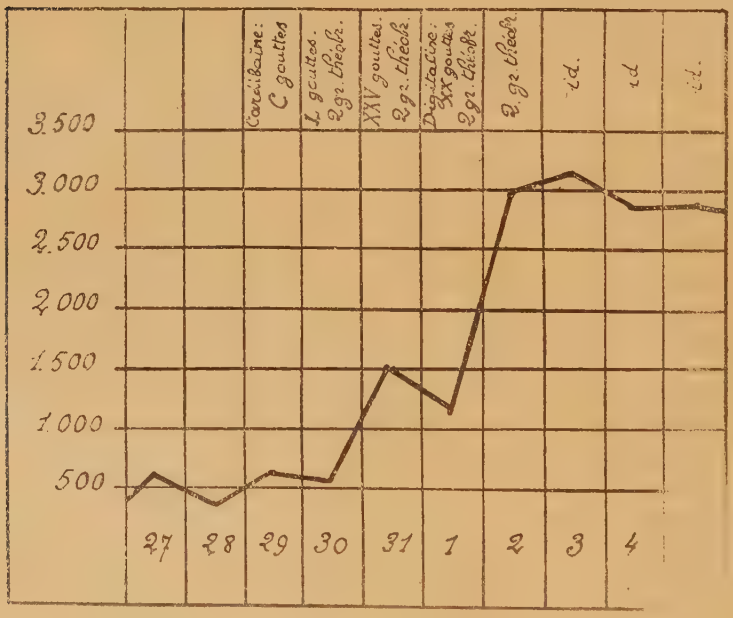
Dyspnée de décubitus, œdèmes, stase viscérale, bruit de galop chez un hypertendu. Echec de la digitaline. Cure d'ouabaïne par la voie buccale

M. B.C ., 58 ans, ancien cordonnier, exerce le métier de vigneron depuis une dizaine d'années. Il déclare n'avoir jamais été malade et nie toute syphilis. Il se souvient avoir eu dès 1914 des vertiges, des syncopes, et une dyspnée qui le forçait à s'arrêter dès qu'il voulait faire un travail pénible. Il était très facilement essoufflé. Ce n'est qu'en décembre 1923 que sa dyspnée augmentant et l'empêchant de dormir la nuit, il se décide à consulter un médecin qui lui conseille un régime sévère et prescrit un traitement digitalique. Se sentant amélioré, le malade reprend aussitôt son genre de vie habituel et l'oppression recommençant, il a l'idée de se traiter tout seul avec ce qui lui restait de digitaline, tout en continuant à travailler. Son état s'aggravant, il se décide à consulter de nouveau fin janvier 1924. Il est pâle, angoissé, dyspnéique fatigué par la privation de sommeil : Il a les mains tremblantes et les ongles hippocratiques. La tension est élevée, 22/14 au Pachon, le pouls dur, tendu, inégal. Le cœur est volumineux, présente de l'arythmie, un galop net, un souffle systolique de la pointe. Léger œdème des malléoles. Les bases pulmonaires sont congestionnées, les urines rares et foncées.

Le malade est aussitôt mis au lit avec régime réduit et ventouses sèches aux bases. Il est purgé et reçoit un traitement de digibaïne : 30 gouttes le premier jour, 20 gouttes par jour les trois jours suivants. Une cure de théobromine (1 gr .par jour), complète le traitement. Tout rentre dans l'ordre, la diurèse s'établit. Aussitôt amélioré, le malade reprend ses occupations, malgré les conseils de modération qu'on lui donne. Il revient le 15 mars dans le même état qu'en janvier. Une nouvelle cure digitalique n'obtient aucun succès. La dyspnée est intense, le pouls est à 110, irrégulier et faible, les urines sont rares et albumineuses, il y a de la congestion des bases et du foie, des œdèmes des jambes, et le cœur présente un bruit de galop et un souffle systolique de la pointe. Le malade se plaint surtout de la

sensation d'étouffement et de la privation de sommeil. La tension artérielle baisse progressivement (15/9).

Après la préparation habituelle, ventouses scarifiées, saignée et purgation d'eau-de-vie allemande, le malade reçoit 100 gouttes, puis cinquante, puis 25 gouttes de cardibaïne en trois jours de suite. On commence dès le second jour l'administration quotidienne de deux grammes de théobromine. La diurèse se déclenche le troisième jour, atteint 1.500, puis 3.000 gr. par 24 heures. En même temps la dyspnée disparaît, le malade ne souffre plus d'insomnies, le bruit de galop s'atténue et la tension artérielle se relève à 18/11 au Pachon. On complète le traitement par l'administration de 25 gouttes de digitaline le 4e jour. Le malade est revu quelques jours après. Il n'y a plus de bruit de galop perceptible, plus d'oedèmes ; le pouls bat à 70, il est régulier ; la respiration est calme et le malade dort toute la nuit.



OBSERVATION VIII

(*Personnelle*)

Aortite spécifique avec crises angineuses. Insuffisance mitrale fonctionnelle. Bruit de galop. Traitement par la cardibaïne.

G., 43 ans, entre à l'hôpital pour douleurs angineuses et dyspnée continue. Dans ses antécédents, on trouve une syphilis à 26 ans, mal soignée : le malade aurait pris seulement des pilules de Dupuytren et de l'iodure. A son entrée, le malade frappe par sa pâleur et les intenses battements artériels de la région cervicale. Il raconte qu'au moindre mouvement, il est pris, cinq ou six fois par 24 heures, d'une douleur en barre, rétrosternale, avec sensation d'angoisse et irradiation douloureuse dans le bras gauche. Les crises durent quelques minutes et cessent rapidement lorsque le malade garde l'immobilité. Elles étaient rares il y a six mois, mais depuis, elles deviennent de plus en plus fréquentes et pénibles.

A l'examen du cœur, on note que la pointe bat dans le 5e espace, bien en dehors du mamelon. La percussion décèle une augmentation de la matité surtout nette à gauche. A la base, la matité déborde le bord droit du sternum. Un examen orthodiagraphique du cœur confirme les données de la percussion; il existe une dilatation du ventricule gauche et, en position oblique, une augmentation du diamètre aortique (3,9 cm.). Les contours de l'aorte ne sont pas nets: Il existe vraisemblablement de la périartérite.

Enfin, l'auscultation montre à la base un double souffle aortique et à la pointe un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnel. La tension artérielle est de 23/11 au Vaquez-Laubry. Le pouls, régulier, bat à 96 par minute. Le foie est augmenté de volume ; il est douloureux à la percussion et déborde le rebord des fausses côtes d'environ 3 travers de doigt.

L'auscultation pulmonaire montre des râles congestifs aux deux bases. Il n'existe pas d'hydrothorax. L'examen du système nerveux montre que les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux, mais qu'il existe un signe d'Ar-

gyll-Robertson, et, au niveau de la face interne de la joue droite, une plaque leucoplasique.

Le malade entre pour une cure toni-cardiaque. L'ouabaïne est prescrite à la dose de 4 milligrammes par jour, soit 100 gouttes de cardibaïne, pendant 3 jours. Dès le troisième jour, la dyspnée est beaucoup moindre, les crises d'angor diminuent (3 par 24 heures), et à l'examen du cœur, le souffle mitral fonctionnel diminue d'intensité. Le pouls est à 84. La tension artérielle à 22/11. On continue le traitement dans les mêmes conditions : au 6e jour, le souffle mitral a disparu, le malade se sent mieux, bien qu'il se plaigne encore de 2 crises douloureuses dans la journée. La tension artérielle est toujours de 22/11. La diurèse atteint 2.250 gr. en 24 heures.

Le traitement spécifique, sous forme de Quinby, est commencé. A la quatrième piqûre, les crises d'angor disparaissent et, si l'examen du cœur montre toujours le double souffle aortique, le souffle mitral reste absent.

OBSERVATION IX

(*Personnelle*).

Hypertension artérielle. Insuffisance ventriculaire gauche

P., 55 ans, entre à l'hôpital pour dyspnée d'effort et de décubitus. Dans ses antécédents, il y a lieu de signaler une scarlatine à l'âge de 11 ans, ayant évolué sans complications, et la syphilis, contractée à 20 ans. Il est bien portant jusqu'à l'âge de 50 ans. A ce moment, il se plaint de vertiges, de céphalée occipitale, et consulte un médecin qui aurait constaté une tension de 26/14.

Malgré un régime sévère, le malade continue à se plaindre de céphalées, et d'une dyspnée d'effort qui n'a fait qu'augmenter surtout depuis six mois. Le malade ne peut, depuis plusieurs semaines, se livrer à aucun travail fatigant et raconte qu'à deux reprises, la nuit, il a été réveillé subitement par une dyspnée pénible, accompagnée d'une petite toux fatigante, avec rejet de crachats mousseux et sanguinolents. A l'examen il apparaît très dyspneique, et l'attention est tout de suite attirée sur l'appareil cardio-vasculaire. A l'auscultation du cœur, on entend, au niveau du foyer aortique, un claquement du 2e bruit très net, et, au

niveau de la pointe qui bat dans le 6e espace, un bruit de galop et un léger souffle d'insuffisance mitrale. La percussion montre une augmentation de la matité, le bord gauche de celle-ci étant rejeté très en dehors. Il existe donc une dilatation ventriculaire gauche, et le souffle apexien doit être interprété comme un signe fonctionnel. La tension artérielle est actuellement de 20/13 au Vaquez Laubry. Le pouls bat à 100 par minute, le foie n'est pas augmenté de volume.

L'examen des poumons montre aux deux bases et surtout à gauche un foyer de petits râles fins de congestion œdémateuse. Il n'existe pas d'œdèmes aux membres inférieurs. Les urines sont de 900 cm³ par 24 heures, et contiennent des traces d'albumine. Le dosage de l'urée sanguine pratiqué après une saignée de 300 gr., est de 40 centigrammes par litre de sérum.

Le malade, après purgation, est mis à la diète lactée et au traitement toni-cardiaque. Une cure digitalique, qui a précédé l'admission à l'hôpital, n'a donné aucun résultat. Aussi le malade est-il mis au traitement par l'ouabaïne. Pendant huit jours, il prend matin et soir 20 gouttes de cardibaïne sans grande amélioration ni de la dyspnée ni de la diurèse. On interrompt toute médication pendant cinq jours, pendant lesquels la dyspnée devient très pénible, obligeant le malade à s'asseoir continuellement sur son lit.

Une nouvelle cure d'ouabaïne à dose forte est prescrite pendant 6 jours. Le malade prend matin et soir 50 gouttes de cardibaïne. Dès le troisième jour, on constate une amélioration sensible de la dyspnée ; les urines sont plus abondantes et atteignent 2 litres par 24 heures ; l'albumine a disparu. A ce moment, l'examen du cœur montre toujours un clangor aortique, mais le bruit de galop est à peine perceptible ; le souffle mitral fonctionnel a disparu : La tension artérielle est de 23/14. Le pouls bat à 90 par minute.

Le malade quitte l'hôpital se considérant comme guéri.

CONCLUSIONS

— L'ouabaïne en ingestion est active. Elle donne les mêmes résultats physiologiques et thérapeutiques que l'ouabaïne injectée dans les veines, à condition qu'on en prescrive une dose suffisante.

— La voie intraveineuse demeure la voie de choix pour les traitements d'attaque ou dans les cas graves. La voie buccale donne d'excellents résultats pour les cures d'entretien ou dans les cas moyens.

— La posologie par voie intraveineuse demeure fixée à 1/4 de milligramme par injection, que l'on pourra renouveler jusqu'à un maximum de trois injections en 24 heures.

— On n'administrera par la voie buccale pas moins d'un milligramme en une fois, et l'on peut donner quatre milligrammes d'ouabaïne par jour pendant plusieurs jours, sans inconvénient.

— La formule de choix pour l'administration de l'ouabaïne par la voie buccale nous paraît être la solution hydro-glycéro-alcoolique d'ouabaïne à 2 p. 1.000 (cardibaïne), qui a servi à nos essais cliniques : XXV gouttes de cette solution correspondent à un milligramme d'ouabaïne pure cristallisée.

— L'ouabaïne employée seule est le médicament de l'hypotonicité myocardique avec distension cardiaque, en

particulier de l'insuffisance ventriculaire gauche.

— Dans toutes les autres variétés de l'insuffisance cardiaque, l'ouabaïne sera associée à la digitaline.

— L'ouabaïne en solution administrée par la voie buccale n'a pas de contre-indications formelles.

Vu et Permis d'Imprimer :

Vu : le Doyen
M. ROGER.

Vu
R. PARISOT.

Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

Abel et Macht. — Journ. Amer. Med. Ass. 1911, t. 56, p. 1531.

Achalme. — C. R. Ac. Sc. 5 février et 4 mars 1912.

Adrian et Bardet. — Les nouveaux remèdes. III 1887, p. 545.

Agassiz. — Heart, 1912, T. III, p. 353.

Arnaud. — C. R. Ac. Sc. avril, juillet, déc. 1888.

— Bul. Soc. Chim. 14 déc. 1888.

— C. R. Ac. Sc. janv., avr., mai, juin 1898.

Aube W. — Th. Montpellier 1921, n° 81. L'ouabaïne, son usage en thérapeutique cardiaque.

Baillon. — Histoire des plantes. T. 10, p. 198.

Bachmann. — Amer. Jour. Med. Sc. 1909, p. 342.

Baillon. — Histoire des plantes. T. 10, p. 198.

— Archives de Physiologie. 1872, p. 525.

— Types nouveaux d'Apocynées. In Bull. Soc. Lin. Paris, n° 95. 1888.

Bailly. — Contribution à l'étude du Strophantus Hispidus. Nancy, 1888.

Baltaceanu. — Spitalul, avril 1921, Bucarest.

Baker W. F. — How far variations in frogs can be obviated by the use of ouabain. Lilly Sc. Bull. Indianapolis, p. 71, 1913.

Baraige E. — Contribution à l'étude de l'ouabaïne d'Arnaud. Th. Lyon, 1919-1920, n° 200.

Barclay. — Sur les préparations de Strophantus (Pharm. J. 1896).

Barié. — Soc. Méd. des Hop. de Paris, 4 juin 1909.

Belion E. — L'action toni-cardiaque des comprimés d'ouabaïne. Th. Paris, 1922.

Bentham et Hooker. — Genera Plantarum.

Blanc. — Rev. de Thérap. 1892, p. 155.

Blondel M. — Bull. Gén. de Thérap. 5 fév. 1888.

— J. de Pharmacie, 1887.

Boinet D. — Th. Lille 1921.

Bond. — Jour. Exp. Med. 1910 ; 12, p. 575.

Bonnamour S. — Jour. de Méd. de Lyon, 5 fév. 1921.

Bordet. — Journal de Médecine de Paris, mars 1921.

Brauns et Closson. — Arch. der Pharm. 252, p. 305.

Bush. — Journ. of Pharm. and Exper. Therap. Avr. 1919.

Calandre (Luis). — Arch. de Cardiologia y Hematologia. Août 1922.

Carnot. — Cours de Thérap. Fac. de Méd. de Paris, 1922-1923.

Castaigne J. — Journ. Méd. Franç. Mai 1918.

Cathelineau. — Th. Pharmacie, Paris 1890.

Catillon. — Arch. de Pharm., III, p. 100, 1888.

Catillon F.-E. — Arch. Mal. du cœur, Paris 1917, X., p. 589.

Chantelu Robert. — Thèse Lille, 1924.

Chauffard et Troisier. — Soc. Méd. Hop. Paris, 2 avr. 1909.

Cheinisse. — Presse Méd., 19 mars 1921.

— Année Thérapeutique, 1923.

Christian. — Chronic myocarditis. Jour. Amer. Med. Assn. 1918, 60, p. 1909.

Clerc A. — Journ. Méd. et Chir. prat., 10 déc. 1923.

Cohn and Levy. — A comparaison of the action in patients of G. Strophanthin and Digitalis. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1920, 17, p. 160.

Cousty A. — Th. Paris, mars 1923.

Cushny. — The therapeutics of digitalis and its allies Amer. Jour. Med. Sc. 1911, 141, p. 469.

Danielopolu. — Presse Médicale, 24 fév. 1921.
— Presse Médicale, 24 mars 1923.
David. — Jour. des Sc. Méd. de Lille, 14 juin 1921.
Deglaude L. — Jour. de Méd. de Paris, 17 mars et 23 juin 1923.
Delvallez L. — Th. Paris, 1923.
Deschamps P.-N. — Th. Paris. Maloine édit., Paris.
Dimitracoff. — Th. Paris, 1922.
Donzelot. — Jour. de Méd. et Chir. prat., 10 août 1921.
Dufour et Semelaegne. — Jour. des Prat., janv. 1920.
Duter Ostwalt (Mme J.). — Th. Paris, 1923.
Dutil. — Soc. de Méd. et Climat. de Nice. Déc. 1920.
Eckler. — The Lilly Sc. Bull. 1912, 55.
Eichhorst. — Die Behandlung Chronischer Herzmuskelinsufficienz. Deutsch. Arch. für Klin. Med. 1916. 143, p. 337.
Elisagaray J.-L. — Discursos leidos en la Real Ac. Nac. de Med. Madrid. 23 mai 1920.
Esmein. — Rev. de Méd., janv. 1920.
Fichez H. — Th. Lille, 1922.
Fiessinger Ch. — Jour. des Prat. 8 mai 1918.
Fiessinger N. — Journ. Méd. Franç., avril 1921.
Fleischmann. — Deutsch. Mediz. Wochenschr. 1909, n° 21.
Fraenkel. — Congr. de Méd. Intern. Juin 1906. Janvier 1907.
Fraenkel et Fleischmann. — Arch. f. Exp. Path. 64, 1 et 2.
Fraenkel et Schwartz. — Arch. f. Exp. Path. und Pharm. 1907, 57, p. 79.
Franchet. — Nouv. Arch. du Muséum. 1893, p. 221-293.
Fraser. — Proceed. of the Roy. Soc, Edinburg, 7, p. 99, 1872. Transac. Roy. Soc. Edinb. 1890, 35, p. 955.
Gantier. — Th. Paris, 1910.
Giroux R. — Th. Paris. Janv. 1923.
Journ. de Méd. de Paris, mars 1923.

Giroux L. — Concours Méd., mars 1924. N° 11 *bis*.
Gley E. — C. R. Ac. Sc. 30 juillet 1888.
Gley et Lapicque. — C. R. Sc. Biol. 7 juil. 1887.
Gley et Rondeau. — C. R. Soc. Biol., 5 mai 1888.
Goris et Vischniac. — Bull. des Sc. Ph., p. 551, août 1912.
Gruzewska (Mme Z.) et M. Lapicque. — C. R. Soc. Biol., 24 juin 1911 et 27 mai 1911.
Hanbury. — Histoire des drogues d'origine végétale.
Hardy et Gallois. — C. R. Ac. Sc., T. 84, p. 261, 1877.
Harvier. — Cours de Thérapeutique de la Fac. de Méd. de Paris, 1923-1924.
Hatcher and Bailey. — Jour. Amer. Med. As. 1909, 52, p. 5.
The clinical use of strophanthus. Journ. Amer. Med. Ass. 1910, 55, p. 1697.
Hatcher and Brody. — Am. Journ. Pharm. 82, p. 360, 1910.
Hatcher and Eggleston. — Journ. Phar. and Exp. Med. 4, p. 113, 1912-1913.
Heffter. — Therapeutische Monatshefte, 1909.
Heffter und Sachs. — Biochem. Zeitschr. 40, p. 83, 1912.
Hertz et Schneider. — Soc. Med. des Hop., 2 avril 1909.
Hocheim. — Zentralblatt für innere Med. n° 3, 1906.
Jamieson. — Journ. of Exper. Med. 22, p. 629, 1915.
Jappelli A. — Ricerche sull'azione farmacologica della uabaina cristallizzata. Arch. di Sc. Biol. Napoli, p. 408, 1921.
Klein I. — Zeitsch f. Exp. Path. & Ther. 17, p. 127, 1915.
Kockmann. — Arch. Intern. de Pharmac. et Thérap. 1906, 26, p. 221.

Krailsheimer. — Arch. Für Exp. Path. 1910.

Lapicque (L. et M.). — C. R. Soc. Biol., 30 juin 1923, p. 315.

Largeau. — Thèse. Paris, 1924.

Laubry Ch. — Sciences Méd. 15 oct. 1922, p. 313. — C. R. Sc. Méd. des Hôp., 26 janv. 1923. (Bull. du 2 février 1923). — Bull. Méd. Paris. T. 37, n° 54, décembre 1923.

Laubry et Leconte. — Arch. Mal. Sœur, mai 1919.

Laubry et Pezzi. — Soc. Méd. des Hôp., 4 juillet 1922.

Leconte M. — La Médecine, mars 1920.

Lellis A. — Axouabaïna e seu valor therapeutico. Brazil Med. Rio de Janeiro 1921, T. 35, p. 133, 12 mars.

Lenclos A. — Th. Lille, oct. 1919.

Levine S. A. — The Boston Med. and Surg. Journ. 1920, 15 janv., p. 64.

— Jour. Exp. Med., 1919, 29, p. 485.

Levy and Cullen. — Journ. of Exp. Med., 1920, 31, p. 267.

Lewis. — Heart, 1911-1912. T. III, p. 276.

Lhotak von Lhota. — Arch. Int. Pharm. 1909, p. 157.

Lian C. et R. Barrieux. — Ouabaïne et Digitale. Concours Médical, 10 *bis*, mars 1923.

Liebermeister. — Mediz. Klin. p. 8, 1908.

Linzemeier. — Dissertation Heidelberg, 1909.

Lust. — Deutsches Arch. f. Klin. Med. 1908, p. 182.

Lutembacher. — Arch. Mal. du Cœur. Avr. 1916, août 1917, oct. 1918. — Presse Méd. 24 sept. 1921.

Lyonnet B. — Lyon Méd., 28 juill. 1920.

Martinet. — Thérapeutique.

Marvin and White. — Journ. Amer. Med. Ass. 1921, 77, p. 1865.

Meldolesi. — Le malattie del cuore. Roma, 30 sept. et 31 oct. 1922.

Minet. — Gazette Méd. des praticiens, 1er janv. 1921. — Echo Méd. Nord, 6 janvier 1923.

Navarro Blasco A. — La Medicina Ibera, 12 mai 1923.
Oddo C. — L'Hôpital, déc. 1923 A, n° 108.
Oelsnitz (d') et Carcopino. — Sté Méd. et Clim. Nice, déc. 1920.
Pagliano. — Marseille Méd., 1er mai 1920.
Payrau V. — Th. Pharmacie, Paris, 1900.
Pélikan E. et Vulpian. — C. R. Ac. Sc. 1865, 60, p. 1209.
Polaillon et Carville. — Arch. Phys. Norm. et Path. p. 580, 1872.
Pouchet. — Précis de Pharmacologie.
Rahn — Deutsches Arch. f. Klin. Med. 1920, 133, p. 74.
Ribierre P. — Les nouvelles médications cardiaques. La Médecine, Janv, 1924, n° 4 *bis*.
Ribierre et Giroux. — Soc. Méd. des Hôp. 1922.
Richaud A. — Arch. Int. de Pharm. et Thé. 1920. — Bull. Ac. Méd. 12 avril 1921. Précis de Thérapeutique et Pharmacologie.
Robinson G. C. — The Therapeutic use of digitalis, 1923. Baltimore.
Rochebrune (Dr T. de) et Arnaud. — Mission Revoil. Ministère de l'Instruction publique, mars 1882.
Routier D. — Journ. de Méd. de Paris, 22 sept. 1923.
Schedel. — Zeitensch f. Kränkenpflege, 1905, n° 7. — Ber. D. Deutsch. Pharm. Ges. 1904, p. 120.
Silberger. — Rousski Vratch. N° 36, 1908.
Simici D. — Arch. Mal. du Cœur, mai 1919.
Stollmann. — Cleveland Med. Jour., 1915, 14, p. 483.
Starck. — Deutsche Mediz. Wochens. N° 12, 1907.
Stokvis. — Leç. de Pharmacothér. Trad. Franç. 1905, t. 3 p. 51.
Thoms. Berichte Deutsch. Pharm. Gesel, 1904, n° 3, p. 98.
Tiffeneau. — Bull. Ac. Méd., 8 fév. 1921. Bull. Sc. Phar. févr., mars, avr., mai 1922.
Touraine. — Carnet Méd. Franç., janv. 1919.
Vanderkleed C. E. — Am. Pharm. Ass. Columbus, 1913. t. 2, p. 822.

Vaquez H. — Traité de Médecine et Thérapeutique, t. 23, p. 742, 1921.

Vaquez et Leconte. — Soc. Méd. des Hôp., 26 mars 1909.

Vaquez et Lutembacher. — Arch. Mal. cœur, avr. et oct. 1917. — Soc. Méd. des Hôp., 26 mars 1909. — Bull. Ac. de Méd., 20 mars 1917. — Paris Méd. 4 mai 1918. — Arch. Mal. du cœur, oct. 1907.

Walser. — Bull. Méd., 1er sept. 1923.

Windle. — Heart, 1911-1912, t. 3, p. 1.

Zuccola P. F. — Sull'azione terapeutica dell'uabaïna. Politiclin. Roma, 1921, 28, p. 401.

Zueblin E. — The therapeutic action of ouabain strophanthin gratus. Med. Rec. N. Y. 1918, 94, p. 359, 1er août.